

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BRIZARD André-Marius

Né à Nancy (Meurthe-et-Moselle), le 14 Décembre 1905

Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SPIROCHÈTE DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. Antonin CLERC

Professeur de clinique médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Pitié

Travail du Laboratoire de M. le Docteur A. Barbé
(Hospice de la Salpêtrière)

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS

6, rue Pardessus

BLOIS

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BRIZARD André-Marius

Né à Nancy (Meurthe-et-Moselle), le 14 Décembre 1905

Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SPIROCHÈTE DE LA PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. Antonin CLERC

Professeur de clinique médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Pitié

Travail du Laboratoire de M. le Docteur A. Barbé
(Hospice de la Salpêtrière)

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE D'IMPRESSIONS

6, rue Pardessus

BLOIS

—
1936

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Just.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri) .	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHTER	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CEAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE ...	
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR - VALLE- RY-RADOT	
SÉZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER ...	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	

MM.

EGALLE	} Clinique obstétricale
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTONIN CLERC

Professeur de Clinique Médicale,

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Pitié

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTONIN CLERC.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR HERSCHER.

INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE RENAUD.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-VALENSI.

MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON.

MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE.

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBÉ.

A M. LE PROFESSEUR ROUVIÈRE
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE PROFESSEUR B. POMME
Professeur au Val-de-Grâce
Médecin chef du service de Neuro-Psychiatrie

A M. LE DOCTEUR VURPAS
Médecin de la Salpêtrière

A. M. LE DOCTEUR I. BERTRAND
Chef de Laboratoire d'Anatomie
Pathologique de la clinique
neurologique de la Salpêtrière

A M. LE DOCTEUR A. ESCALIER
Médecin des Hôpitaux

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
L. JUSTIN-BESANÇON
Médecin des Hôpitaux

A MESSIEURS LES DOCTEURS
CH. GARNIER, CHRISTOPHE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le problème étiologique de la P. G. nous apparaissait depuis longtemps, comme un des plus passionnants de la neuro-psychiatrie et de la pathologie générale.

Les opinions de nos maîtres, à son sujet, nous surprenaient souvent par leurs divergences. Aussi nous sommes-nous demandé, si sans prétendre à résoudre ce problème, il ne serait pas possible de le poser clairement et de faire le point des données parasitologiques acquises afin de bien mettre en valeur celles qui ne le sont pas.

Depuis la description symptomatique de Bayle en 1822 le diagnostic de la P. G. restait basé sur un ensemble clinique assez peu variable. Certes, déjà, à côté de cette forme classique, on connaissait des aspects voisins que l'on hésitait à faire rentrer dans le même cadre. Peut-être n'avait-on pas tout à fait tort.

A cette période clinique a succédé, avec ce siècle, une période que nous qualifierions volontiers de biologique.

En effet, si la clinique a conservé à juste titre ses droits, en ce qui concerne le diagnostic des formes classiques de l'affection, elle a dû céder le pas aux données biologiques récemment acquises, dans tous les cas un peu anormaux ou douteux.

Il s'agit de savoir si les modifications du liquide céphalo-rachidien méritent la faveur dont elles jouissent actuellement. Le syndrome biologique de la P. G. a certainement une très grande valeur ; on peut se demander

s'il est nécessaire et suffisant, et par conséquent pathognomonique. Etant donné ce que nous savons, il nous paraît au moins prématuré, d'apporter une telle affirmation.

C'est pourtant au nom du syndrome biologique que le diagnostic de paralysie générale est actuellement porté. Lorsque un individu présente des troubles d'ordre neuropsychiatrique on lui fait une ponction lombaire. Si le liquide céphalo-rachidien est normal, tout va bien. Si, au contraire, les réactions sont positives, le diagnostic est fait : c'est un P. G. Nous n'envisageons ici, répétons-le, que les formes atypiques. C'est ainsi que, le cadre de la P. G. a été considérablement agrandi. Ceci nous a conduit à nous demander quelles étaient les limites de cette affection.

Si l'on admet qu'il s'agit d'une maladie autonome, il faut l'étudier selon les règles habituelles. La ligne de conduite est nettement tracée : c'est à l'étiologie et à la pathogénie qu'il convient de nous adresser.

C'est ainsi que nous avons été logiquement amené à l'étude parasitologique.

De nombreux travaux ont été consacrés à cette étude. Ils ont établi des faits d'une importance primordiale, mais les recherches de spirochètes dans le cerveau des P. G. sont loin d'être toujours couronnées de succès. Et, si un certain nombre d'auteurs croient simplement à l'insuffisance des recherches, d'autres, au contraire, y trouvent une cause de scepticisme.

Nos Maîtres, avons-nous dit, nous avaient surpris par leurs opinions souvent discordantes. Tels d'entre eux considéraient la question comme définitivement résolue par la découverte des spirochètes dans le cortex, tels autres

au contraire, conservaient un doute qui paraissait assez justifié.

Un fait curieux entretenait en France une telle incertitude. En dehors des travaux de LEVADITI et de ses collaborateurs, les recherches de spirochètes dans le cerveau restaient dans notre pays le plus souvent négatives, si l'on en croit le peu de communications faites à ce sujet. Nous en avons eu la confirmation en apprenant que deux de nos maîtres, techniciens émérites, malgré des recherches répétées, n'avaient eu que des résultats négatifs.

Indépendamment de ces faits, quelle était la nature du spirochète décrit, quel était son rôle? Pouvait-on établir des variations dans sa fréquence, son abondance et ses caractères morphologiques, suivant les formes cliniques envisagées? Ces questions méritaient au moins d'être posées, s'il n'était pas possible d'y répondre.

Tout ceci nous a incité à croire que l'étude des spirochètes était à la base du problème, c'est ainsi que nous avons conçu l'idée de ce travail.

Dès lors, nous avons pensé qu'il serait bon de mettre au point la question, en précisant l'état actuel des idées, les méthodes de recherches, les caractères, le siège et les rapports des spirochètes dans les vingt cerveaux que nous avons examinés. Nous avons cru pouvoir ajouter à ce travail une étude critique. Au cours de celle-ci nous avons envisagé les principales difficultés auxquelles se heurtent les recherches et la valeur des arguments accumulés par les différents auteurs pour établir l'étiologie et la pathogénie de la P. G.

Parce qu'on avait trouvé un spirochète dans le cortex de ces malades, il n'était pas, *à priori* certain, qu'il s'agissait du tréponème pâle, on sait en effet que les spiro-

chètes sont légion dans le monde des infiniment petits.

Ne pouvant prétendre à résoudre ce problème, nous espérons pourtant avoir montré qu'il méritait d'être repris et que la question n'était pas réglée.

Nous avons pu réaliser ce travail grâce à l'obligeance de notre Maître, M. le Docteur CROUZON, qui a bien voulu mettre à notre disposition sa collection de pièces anatomiques. Nous y avons largement puisé. Nous le prions de trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

M. le Professeur GUILLAIN a bien voulu nous permettre d'utiliser l'observation inédite d'un malade de son service. Nous lui exprimons nos vifs remerciements pour l'accueil qu'il nous a réservé.

Au cours de l'exécution de ce travail, notre Maître, M. le Docteur BARBÉ nous a constamment guidé de ses précieux conseils. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre vive reconnaissance. Nous lui sommes redevable de plusieurs observations pour lesquelles nous lui adressons tous nos remerciements.

Nous remercions bien vivement M. le Docteur I. BERTRAND des conseils éclairés qu'il nous a prodigués au cours de nos recherches et du bienveillant intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner.

Les dessins qui accompagnent ce travail sont dus au talent de notre ami Charles LESACQ. Que celui-ci veuille bien accepter nos vifs remerciements.

HISTORIQUE

Le rôle de la syphilis dans l'étiologie de la P. G. a fait l'objet de nombreux travaux, et de discussions passionnées pendant la seconde moitié du siècle dernier. Les auteurs allemands furent les premiers et les plus ardents défenseurs de l'origine syphilitique de la maladie de BAYLE.

ESMARCK et JESSEN éveillèrent une certaine surprise quand ils soutinrent cette opinion dès 1857. De nombreux travaux de leurs compatriotes apportèrent à celle-ci, à de rares exceptions près, l'adhésion de leurs auteurs. Parmi ceux-ci, VIRCHOW en 1863, MENDEL en 1880, KRAFFT-EBING en 1897.

En France, par contre, les opinions étaient divisées et dans leur ensemble primitivement plutôt hostiles. Une conception originale fut apportée en 1879 par Fournier. Refusant à la syphilis toute place dans l'étiologie de la maladie de BAYLE, il lui accorda de la simuler et créa la pseudo-P. G. syphilitique. Cette façon de voir eut un certain retentissement et rallia de nombreux auteurs français ; quelques-uns pourtant, avec FOVILLE, s'élevèrent contre elle avec vigueur. Un peu plus tard, FOURNIER n'envisageant plus dans cette pseudo-P. G. syphilitique qu'une forme particulière de syphilis cérébrale, reprit la conception de la P. G. vraie, dûe à la syphilis, et la plaça dans un nouveau cadre des affections para-syphilitiques.

Parmi les adversaires les plus farouches de cette étiologie, nous citerons MAGNAN, JOFFROY. Parmi ses défenseurs les plus autorisés, RÉGIS, CHRISTIAN et BALLET.

Au début de ce siècle, le problème n'était toujours pas résolu, l'origine syphilitique de l'affection était cependant généralement admise.

Parmi les raisons de cette évolution des idées, nous relèverons les découvertes sérologiques, biologiques, cytologiques, le rôle de l'hérédo-syphilis dans la P. G. juvénile, les expériences de KRAFFT-EBING, semblant montrer l'immunité des P. G. à la syphilis, les statistiques enfin, démontrant la fréquence des antécédents syphilitiques chez ces malades. Mais que penser de la valeur scientifique de ces statistiques? MAGNAN trouvait la syphilis dans 4 % des P. G., RÉGIS dans 70 à 76 %.

La découverte du tréponème pâle par SHAUDIN et HOFFMANN en 1905 fit naître l'espoir d'une solution rapide. Dès lors, de nombreux chercheurs tentèrent de mettre en évidence le spirochète pâle dans le cerveau des P. G. Dès 1906, MARINESCO et MINÉA (2) chez 7 P. G., QUEYRAT (4) par l'étude de 280 coupes provenant de 3 sujets, CATOLA GUINO (1) dans 3 cas, recherchent les spirochètes sans y parvenir. En 1907, RAVAUT et PONSELLE (6) chez 2 malades, en 1908, STANZALE RODOLFO (10) dans 5 autres cas, n'obtiennent encore aucun résultat. Notons cependant que RAVAUT et PONSELLE (6), dès janvier 1906, trouvent pour la première fois des parasites dans le système nerveux de nouveaux-nés au niveau des vaisseaux et des lésions inflammatoires péri-vasculaires. Cette constatation est confirmée peu après

par RANKE OTTO (5), qui constate de plus dans le voisinage des vaisseaux des spirochètes diffusant dans le parenchyme cérébral. Ces mêmes auteurs (RAVAUT et PONSELLE) (7), dans leur communication à la Soc. Méd. des Hôpitaux, en 1907, apportaient la découverte des spirochètes dans les cellules épendymaires de sujets syphilitiques, mais non de P. G. NAGEOTTE (3) fit d'ailleurs des réserves sur l'authenticité de ces tréponèmes. LANDSTEINER et POETZEL (198), en 1908, essayent vainement une inoculation de substance cérébrale au singe. SÉZARY (8) en 1910 trouve des spirochètes dans l'artérite cérébrale syphilitique, et pour la première fois, avec PAILLARD (9), en met en évidence pendant la vie, dans le liquide céphalo-rachidien d'une hémiplegie syphilitique.

*
**

En février 1913, NOGUCHI et MOORE (112, 106, 109, 107) trouvent des spirochètes dans le cerveau des P. G. dans 12 cas sur 70, puis avec 130 nouveaux cas sur un matériel global de 200 cerveaux, ont 48 résultats positifs, en utilisant une méthode de LEVADITI modifiée (26).

NOGUCHI essaie de démontrer ensuite que ce spirochète est bien pathogène, en l'inoculant au lapin (108, 109) ; il obtient ainsi deux inoculations positives sur 36, avec dans ces deux cas, après une incubation de 100 jours environ, des nodules contenant des spirochètes. Il parvient difficilement à réaliser quelques transmissions directes dans les cerveaux du lapin avec, dans un cas, quelques rares spirochètes, après sensibilisation par injection intraveineuse de spirochètes morts ou vivants. Il pense ainsi avoir démontré que le spirochète est pathogène, mais de virulence atténuée.

Il complète enfin ces recherches par l'étude de cultures de tréponème pâle et du moyen de le reconnaître en culture pure (105, 110, 111).

Peu après cette remarquable découverte, de nombreux travaux lui apportent une confirmation. Ils sont de divers ordres.

1) *Recherches des spirochètes par imprégnation sur coupe ou frottis.*

MARINESCO et MINÉA (97) furent les premiers à ratifier la découverte de NOGUCHI en trouvant des spirochètes dans un des 26 cerveaux qu'ils examinèrent. MARIE, LEVADITI et BANKOWSKI (81) apportèrent à leur tour 2 cas positifs sur 24, puis après quelques examens complémentaires, 3 sur 32. Très peu après enfin, ces mêmes auteurs trouvent le spirochète dans chacun des 6 cas de P. G. morts en ictus qu'ils ont étudiés (83). En Autriche, GEBER, BENEDECK et TATAR publient un cas positif sur 14.

2) *Recherches du tréponème vivant à l'ultra-microscope.*

Parallèlement à ces recherches sur coupes et sur frottis, quelques auteurs parvenaient à mettre en évidence le spirochète vivant en examinant directement à l'ultra-microscope un fragment de l'écorce prélevé par ponction cérébrale (procédé de NEISSER et POLLAK (1902) (156) et émulsionné dans une goutte de sérum.

FORSTER (150) pour la première fois, puis FORSTER (151), FORSTER et TOMACZEWSKI (153, 154) trouvent des spirochètes vivants dans 2 cas sur 6, puis dans 27 sur 61. GEBER et BENEDECK (155) obtiennent des

résultats analogues. DUPRÉ et DEVAUX, qui avaient vu appliquer la méthode par FORSTER, font, sur ses travaux, une revue générale (149). WILLE UDO (158) en Amérique, fait un exposé comparable.

En France, BERIEL et DURAND (148) quelques mois plus tard, obtenaient également des tréponèmes vivants en utilisant une technique un peu différente de ponction par l'orbite et la fente sphénoïdale, procédé décrit par BERIEL dès 1909 (145).

3) *Recherches expérimentales.*

De nombreux auteurs ont voulu chercher si le tréponème de la P. G. était pathogène, et essayer de le transmettre aux animaux par inoculation expérimentale. NOGUCHI (109), BERGER (187), GRAVES (191, 192), LEVADITI, DANULESCO et MARIE (201), NICHOLS et HOUGH (211), WILLE UDO (219), après inoculations de fragments de cerveaux ou de sang de P. G. ont quelques résultats positifs avec, pour certains d'entre ceux-ci, présence de tréponème dans les lésions provoquées chez le lapin. L'incubation allait de 60 à 130 jours. FORSTER, par contre (189), n'obtint aucun résultat, malgré l'inoculation de 39 cerveaux à des lapins.

Le travail de NOGUCHI était donc confirmé par cette triple série de recherches qui montraient, non seulement la présence du spirochète, mais encore la possibilité de l'observer à l'état vivant et de le transmettre à l'animal.

Il convient d'y ajouter les travaux confirmatifs de FIOCCO et MINASSIAN (52), et de MAC INTOSH et FILDES (87) ; ceux de MARINESCO (95) sur les rapports

des spirochètes avec les lésions, et de MARCUS (89) sur la présence des parasites dans les plasmazellen.

L'ensemble des premières recherches est repris par RAEKE (126, 128) ; et dans sa thèse, par PAPASTRATIGAKIS (122), qui apporte quelques recherches personnelles, et fait surtout le point de la question.

Dès 1914 enfin, LEVADITI et MARIE (202, 205, 206), essaient de démontrer la nature particulière des spirochètes de la P. G. dont ils veulent faire une forme neurotrope du spirochète de la syphilis. Ils reprendront d'ailleurs la question plus tard (203, 204, 206, 207, 208, 231) et défendront ardemment leur hypothèse. Cette doctrine rencontrera de vives résistances ; SEZARY, en particulier, réfutera, par une critique serrée, les arguments des auteurs dualistes ; SICARD défendra également l'unicité du virus syphilitique.

La théorie dualiste fut sérieusement ébranlée, avec, d'ailleurs, bien des recherches expérimentales, lorsque furent connus les travaux de ARTZ et KERL (186), en 1914, repris par eux-mêmes en 1920. puis par KLARENBECK (1921) (196), JACOBSTAL (1923) (193), SCHE-RESCHESKY (1923) (216) qui mettaient en évidence l'existence d'une spirochètose spontanée du lapin, due au *spirocheta cuniculi*, ressemblant par beaucoup de points au spirochète pâle.

*
* *

Désormais, les travaux des divers auteurs vont, non seulement continuer la recherche des parasites, mais encore, essayer d'en préciser la morphologie, le mode de distribution, la localisation, les rapports avec les éléments histologiques et histopathologiques.

Les remarquables travaux de JAHNEL vont constituer une étape importante. En 1917 il publie un important travail en trois articles (66) portant principalement sur la morphologie du spirochète dans ses formes typiques et atypiques, les diverses techniques de coloration. Toute une série de recherches porteront ensuite sur la localisation du spirochète (67, 70) ses modes de répartition (68, 69, 73), ses rapports (72, 74). Il publiera un peu plus tard ses méthodes (17) qui constituent un très important progrès.

Divers auteurs vont consacrer un certain nombre de travaux à des buts analogues.

La localisation et le mode de répartition du spirochète sont étudiés avec beaucoup de soin par HAUPTMANN (57). HERMEL y consacre également quelques travaux (61, 62), cet auteur a pu trouver les parasites dans 80 % des cas qu'il a examinés. PLAUT (125), HOFFMANN (63), BEHR (37) apportent aussi leur contribution à ces recherches. KREBSBACH (79) étudie spécialement la localisation cérébelleuse.

Sur la morphologie des parasites, on retrouve les travaux de HAUPTMANN (57) auxquels s'ajoutent ceux de KRYTALOWICZ et SIEDELECKI (80), SPRINGER (141), SIOLI (137).

A propos des rapports bactério-histologiques et histopathologiques, paraît encore le nom de HAUPTMANN (57, 63), avec les travaux de SIOLI (138, 139) et de RAEKE (127). Enfin PULIDO VALENTE, en 1918 (157) reprend une étude d'ensemble de recherches du tréponème à l'ultra-microscope, après ponction selon la méthode de NESSLER et POLLACK. Il parvient à en déceler dans 70 % des cas.

Les publications de JAHNEL, ses techniques excellentes, donnent manifestement une impulsion nouvelle aux recherches. Quelques travaux précisent la morphologie et la distribution des spirochètes (SCHUSTER 130, 131), BOUMAN (42)). Une contribution à l'étude des rapports histologiques et des formes intra-cellulaires est apportée par MANOUÉLIAN (88).

Mais surtout paraissent, à cette époque, toute une série de travaux italiens :

— les uns sont d'ordre général (COPPOLA (49), BRAVETTA (43) ; une revue d'ensemble de GRIMADI (56).

— d'autres s'attachent à la morphologie des parasites (BERTOLUCCI (41)), à ses rapports (PERRACHIA (124), BRAVETTA (44)), à son mode de distribution (COPPOLA (49), PERRACHIA (123)), aux techniques de coloration (PERRACHIA (27), PULCHER (28)).

— d'autres enfin essaient d'établir les relations entre la clinique et les spirochètes, soit dans leur siège (BRAVETTA et BATTISTESSA (45)), soit dans leurs caractères (SANGUINETTI (183)).

*
* *

De 1924 à 1927 sont publiées les recherches de PACHECO E SILVA, qui constituent, elles aussi, une étape.

Dans une série de travaux d'ensemble (116, 117, 118, 119, 120), cet auteur examine de nombreux cerveaux de P. G. (56 en 1916). Il étudie la morphologie et la localisation des spirochètes dans les différentes parties du cerveau, leurs rapports avec les cellules dans lesquelles il n'en a jamais vu, avec les vaisseaux, rapports qui lui paraissent évidents et non fortuits ; aussi conclue-t-il à la logique d'une thérapeutique par voie vasculaire.

Un peu plus tard, en 1931, il s'attachera à l'étude des formes granuleuses de spirochètes. Ces travaux précisent un certain nombre de points, quant aux caractères et aux rapports des parasites, dans le cerveau des P. G.

Dans cette même période, paraissent également quelques travaux importants de divers auteurs.

GRAND et KIERKLAND (55), DIETERLE ROBERT (51), SMYTH J. F. (140), CARP (46), AARS (33, 34, 35, reprennent la question. Mais il est surtout remarquable de noter à plusieurs reprises dans leurs publications, des tentatives d'explication des faits observés et des difficultés rencontrées. On y voit se préciser cette tendance à coordonner les faits histo-parasitologiques et cliniques qui semble caractériser les recherches récentes.

SCHOB (132), en 1925, publie l'observation et l'examen anatomique d'un P. G. chez lequel il a trouvé dans le cortex cérébral de petits foyers de nécrose entourés d'une couronne de spirochètes et de petits abcès miliaries au sein desquels existaient quelques parasites intacts et surtout des débris intracellulaires.

*
* *

Nous arrivons ainsi aux dernières années écoulées. Depuis 1930 elles ont été marquées, elles aussi, par quelques recherches intéressantes. Parmi celles-ci, il en est qui envisagent l'ensemble de la question en apportant une importante contribution personnelle de leurs auteurs, sur les rapports vasculaires et nerveux des spirochètes et sur leur distribution. Tels sont ceux de MARI A. (90), RIZZO (129), BELECKY (39, 40), qui ajoutent quelques éléments à la question des rapports parasitocliniques.

JAINEL (76) étudie la signification des aspects morphologiques des parasites.

STEINER (142) et KIEWE (78) étudient la destruction des spirochètes dans le cerveau des paralytiques. Ils décrivent les cellules argentées (« Silberzellen ») éléments cellulaires argentophiles contenant probablement des débris de parasites que les auteurs retrouvent très fréquemment dans le cortex des P. G.

STEINER (142) fait des recherches sur les migrations parasitaires qu'il admet. Il pense également que les spirochètes ont une multiplication autochtone, sur place, dans la substance grise.

L'étude des rapports des spirochètes avec la microglie est mise à l'ordre du jour par WINCKLER-JUNIUS E. (144). Il pense qu'elle joue vis-à-vis des parasites son rôle de défense et de phagocytose. Ce rôle d'ailleurs a été entrevu par quelques auteurs depuis une dizaine d'années (HOFFMANN (63), SPRINGER (141), SMITH (140), RIZZO (129), PACHECO E SILVA (119), à propos des cellules névrogliques en général.

Du point de vue expérimental, les essais d'inoculation et de transmission des spirochètes de la P. G. aux animaux ont été repris.

Les recherches souvent très précises de LEVADITI, MARIE et LEPINE (199), NICOLAU et GUIRAUD (212), PLAUT (215), en 1930; celles de BESSEMAN (188) FORSTER (190), KANNER, WALTER, FERRY (195), en 1931, ont été entièrement négatives.

Nous voudrions reprendre tous ces faits, les étudier et les classer, tenter d'en faire une critique impartiale pour essayer de dégager les points scientifiquement acquis de ceux qui en sont encore incertains.

MÉTHODES DE RECHERCHES

I. — METHODES DE PRELEVEMENT DES FRAGMENTS

A) BIOPSIE SUR LE VIVANT.

1. *La ponction cérébrale de Nesser et Pollack (156, 149).*

Elle a été décrite en 1902 : après anesthésie locale au chlorure d'éthyle, on pratique une perforation de la région frontale supérieure, à l'aide d'un perforateur de 7 à 10 cm. de longueur et de 2 cm. de diamètre. Par l'orifice obtenu, une aiguille de 1 m/m et demi de diamètre est introduite sur 3 ou 4 cm. de profondeur : l'aiguille est montée sur une seringue.

A cette profondeur, on aspire fortement, puis on retire le tout. L'aiguille ramène un minuscule fragment cylindrique de substance grise.

Sur une ligne sagittale partant du milieu de l'arcade orbitaire, se trouvent les deux points d'élection, l'un à cm. en arrière de l'arcade, l'autre à 5 ou 6 cm. en arrière du précédent. Le premier correspond au pôle frontal, à la 2° frontale, le second à la 2° frontale également.

Cette petite intervention se fait d'ordinaire sans difficulté. Les suites opératoires sont, en général, parfaites. Un seul accident sérieux, d'ailleurs exceptionnel : l'hémorragie.

2. *Ponction par voie orbitaire et fente sphénoïdale*
de Bériel (145)

Le malade étant couché, on se place derrière lui. A l'aide d'un trocart mousse, on pénètre perpendiculairement, juste au-dessus du milieu de l'arcade orbitaire, en glissant contre le plafond de l'orbite, de façon à atteindre l'extrémité effilée de la fente sphénoïdale. Le contact avec le plafond de l'orbite doit être soigneusement conservé. Arrivé à la fente sphénoïdale, on pénètre un peu plus profondément, on enlève le trocart, puis on aspire avec une seringue.

On parvient aisément à vaincre les petites difficultés de la technique lorsqu'on en a quelque habitude. C'est presque plus facile que la ponction lombaire, dit BÉRIEL. L'auteur affirme que, pratiquée par un opérateur expérimenté, l'intervention ne présente aucun inconvénient et peut être répétée autant que l'on veut sans risque : « la ponction peut être répétée aussi souvent qu'il est nécessaire, soit du même côté, soit du côté opposé dans la même séance ou les jours suivants ».

Dans les deux cas, le petit fragment prélevé est immédiatement dissocié et émulsionné dans une goutte de sérum physiologique tiède et examiné aussitôt à l'ultramicroscope.

B) PRÉLÈVEMENTS SUR LE CADAVRE.

1) L'examen immédiat à l'ultra-microscope, surtout s'il peut être fait dans les premières heures qui suivent le décès, permet de retrouver facilement le spirochète

vivants, mais ses mouvements sont assez rapidement ralentis.

2) Le frottis de substance corticale est un excellent procédé pour rechercher la présence du tréponème. Bien fait, sur un étalement mince et régulier, il permet une bonne coloration des tréponèmes dans un tissu dissocié ; il va de soi qu'il doit être réservé à la simple mise en évidence des parasites.

3) La recherche sur coupes est certainement beaucoup plus délicate. Elle présente l'immense intérêt de permettre l'étude des spirochètes dans leurs rapports avec les éléments normaux et pathologiques des tissus nerveux. L'imprégnation, nous le verrons, peut se faire sur bloc ou directement sur coupes.

II. — MÉTHODES D'EXAMENS DE LABORATOIRE

La coloration des spirochètes est assez difficile. Elle nécessite des méthodes particulières. Divers colorants ont été utilisés à l'origine pour les mettre en évidence. SHAUDIN recommandait le colorant de GIEMSA (29). La faible colorabilité est déjà un caractère du tréponème pâle qui est bien plus difficile à colorer que les autres spirochètes antérieurement connus. Mis tout d'abord en évidence sur frottis et étalements, il est retrouvé sur coupes par HERXHEIMER et HUBNER (16) en 1905 avec le bleu du Nil. ZABEL (11) en 1907, signale l'identité des résultats obtenus sur coupes et sur frottis et donne le GIEMSA pour le meilleur colorant.

Dès 1905, BERTARELLI, VOLPINO et BOVERO (11) proposaient une technique basée sur un principe diffé-

rent : l'imprégnation à l'argent avec le nitrate d'argent. Cette méthode devait avoir une riche destinée puisqu'elle est restée à la base de tous les procédés, dont les plus modernes ne sont que d'heureuses variantes.

A vrai dire, les techniques à l'argent réduit étaient déjà connues en histologie, et le procédé de CAJAL pour l'imprégnation des fibrilles nerveuses sera le point de départ des techniques de LEVADITI.

Nous étudierons successivement trois ordres de méthodes ; les techniques sur frottis, les techniques sur blocs, les techniques sur coupes. Cet ordre d'études présente l'avantage de nous permettre de suivre l'ordre chronologique à peu de choses près.

I) Techniques sur frottis et étalements

I. — La méthode de GIEMSA (29) reste une technique intéressante.

II. — La méthode de BURRI, à l'encre de Chine, ne donne à vrai dire pas de très bons résultats pour l'examen du cortex :

- mélanger une goutte d'encre de Chine avec une goutte d'émulsion d'organe dans du sérum physiologique ;
- étaler sur plusieurs lames avec du papier à cigarettes ;
- examiner à l'immersion : les spirochètes sont en négatif sur fond noir.

III. — Méthode de NITSCH au collargol (solution à 5 %) s'en rapproche ; on peut monter au baume pour conserver la lame. Ultérieurement, si l'image s'est effacée, il est facile de dissoudre le baume et de recommencer. On peut aussi fixer avec une solution de soude à 2 %.

IV. — Méthode de LOEFFLER pour coloration des filaments : après fixation à l'alcool, mordant de LOEFFLER :

Solution tannique à 2 %	10
Solution de sulfate fer saturé à froid	5
Solution saturée alcoolique de Fuchsine	1

V. — Méthode de FONTANA-TRIBONDEAU (15). Décrite dès 1912, elle constitue le procédé de choix pour colorer les spirochètes sur frottis ou étalements.

1) faire un mince frottis ;

2) fixer dans la solution de RUGE renouvelée plusieurs fois

Acide acétique pur	1 gr.
Formol à 40 %	2 gr.
Eau distillée	100 gr.

Compléter la fixation par l'alcool absolu versé goutte à goutte.

3) solution d'acide tannique à 5 % dans l'eau distillée à chaud pendant 30 secondes après l'apparition des premières vapeurs.

4) laver à l'eau ordinaire pendant 30 secondes.

5) à chaud pendant 30 secondes après apparition des

vapeurs laisser agir la solution de FONTANA préparée de la façon suivante :

Nitrate d'argent	1 gr.
Eau distillée	20 gr.

(dont on garde quelques gouttes).

On ajoute de l'ammoniaque goutte à goutte jusqu'à dissolution du précipité formé ; on ajoute ensuite goutte à goutte la solution de nitrate d'argent mise de côté, jusqu'à aspect très légèrement louche. On peut conserver cette solution très longtemps.

6) laver à l'eau distillée et sécher au papier buvard.

Examen à l'immersion : les spirochètes sont noirs, plus épais qu'avec d'autres techniques, sur fond jaune pâle.

II) *Techniques sur blocs*

1. — Méthode de LEVADITI (22). — Dès 1905, reprenant la méthode de BERTARELLI, VOLPINO et BOVERO, LEVADITI obtint une imprégnation du tréponème, mais de qualité médiocre. S'inspirant d'une technique recommandée par CAJAL, pour l'imprégnation des neurofibrilles il propose la technique suivante :

- 1) fixation de très minces fragments dans une solution de formol à 10 %.
- 2) fixation et durcissement dans l'alcool à 95°.
- 3) lavage à l'eau distillée pendant quelques minutes.

- 4) imprégnation dans une solution de nitrate d'argent à 1,5 % dans l'eau distillée pendant 3 jours à 38°.
- 5) réduction pendant 24 heures à la température de la chambre dans le mélange suivant :

Acide pyrogallique	4 gr.
Formol	5 cc.
Eau distillée	100 cc.

- 6) lavage à l'eau distillée, déshydratation, xydol, paraffine, coupes.
- 7) colorer les coupes au GIEMSA non dilué 3 à 4 minutes, différencier à l'alcool additionné d'essence de girofle, laver à l'alcool, éclaircir à l'essence de bergamote et au xylol, monter au baume.

Résultats : spirochètes en noir, cellules en bleu, tissu conjonctif jaune verdâtre.

II. — Méthode de LEVADITI et MANOUÉLIAN (23). — Ces auteurs, en 1906, apportent une nouvelle méthode rapide d'imprégnation à l'argent dont le point essentiel est l'addition d'un temps à la pyridine au procédé précédent de LEVADITI. La pyridine dont on doit l'introduction dans la technique histologique à SOUZA (30) a pour propriété de pénétrer rapidement dans les tissus imbibé d'eau ; elle permet d'accélérer les techniques.

Le procédé de LEVADITI et MANOUÉLIAN est le suivant :

- 1) formol à 10 %, 24 à 48 h.
- 2) alcool à 96°, 12 à 16 h.
- 3) eau distillée jusqu'à plongée du fragment.

- 4) imprégnation dans une solution de nitrate d'argent à 1 % à laquelle on ajoute au moment de l'usage 10 % de pyridine, pendant 2 à 3 heures, à la température de la chambre et 4 à 6 heures à l'étuve à 50°.
- 5) lavage rapide dans solution de pyridine à 10 %
- 6) réduction pendant quelques heures dans une solution d'acide pyrogallique à 4 % à laquelle on ajoute au moment de l'emploi, 10 % d'acétone purifiée et 15 % du volume total de pyridine.
- 7) alcool, xylol, paraffine, coupes.
- 8) surcolorer avec du bleu de Unna ou de Toluidine ; différencier par le mélange de Unna, éther-glycérine.

III. — La technique de NOGUCHI (26) est une variante diversement appréciée de celle de LEVADITI : c'est elle en tous cas qui permet à son auteur de découvrir les spirochètes dans le cerveau des P. G. ce qui lui donne un intérêt historique indiscutable.

- 1) matériel formolé (solution à 10 %), assez récent.
- 2) mince fragment (5 m/m. pendant 5 jours, dans :

Formol	10 cc.
Pyridine	10 —
Acétone	25 —
Alcool absolu	25 —
Eau distillée	30 —

- 3) lavage à l'eau distillée, fréquemment renouvelée : 24 heures.

- 4) alcool à 96° : 3 jours.
- 5) eau distillée renouvelée : 24 heures.
- 6) imprégnation dans une solution de nitrate d'argent à 1,5 % : 3 jours à l'étuve à 37°, ou 5 jours à froid, à l'abri de la lumière.
- 7) eau distillée : 2 heures.
- 8) réduction à l'abri de la lumière pendant 24 à 48 heures, dans :
Acide pyrogallique en solution aqueuse à 4 % 100 cc.
Formol 5 —
- 9) lavage soigneux à l'eau distillée.
- 10) alcool 80° : un jour, 96° : 3 jours, absolu : 2 jours; paraffine, coupes.

IV. — Méthodes de MANOUÉLIAN (25). — MANOUÉLIAN utilise deux méthodes dont le principe est analogue à celui des techniques à l'argent réduit de CAJAL.

1) *Méthode rapide.*

- 1) fixer une à deux heures dans le formol à 10 % de minces fragments (1 mm.). On peut aussi employer l'alcool à 96° ou le mélange d'alcool formolé suivant :

alcool à 90°	90 cc.
formol du commerce	10 cc.

- 2) laver au moins à trois reprises, séparées chacune par 10 minutes d'intervalle, dans l'alcool à 90°.

- 3) laver à l'eau distillée jusqu'à plongée des fragments.
Remplir à moitié d'eau distillée.
- 4) imprégner à l'aide d'une solution de nitrate d'argent à 1 % à l'étuve, pendant 40 minutes à une heure.
- 5) au sortir de l'étuve, retirer délicatement les pièces avec une pince en acier, soigneusement enduite de paraffine fusible à 70°.

Porter directement les pièces dans le mélange suivant :

acide pyrogallique sol. aqu. à 2 %	90 cc.
formol	10 cc.

La solution doit être fraîchement préparée.

On peut utiliser également le réducteur de Van ERMANGEM :

acide gallique	7 gr.
tanin	3 gr. 5
acétate de soude	14 gr.
eau distillée	350 cc.

La réduction est terminée en 1/2 heure, mais peut sans inconvénient se prolonger pendant 48 heures.

- 6) inclusion rapide à la paraffine. Etant donné la minceur des fragments, l'inclusion peut être achevée en moins de deux heures.
- 7) les coupes sont collées, déparaffinées et montées au baume sans coloration de fond. Les spirochètes se détachent en noir sur un fond jaune doré.

2) Méthode lente.

C'est la méthode de choix dans les recherches délicates.

- 1) fixer au formol à 10 % pendant 24 heures.

- 2) débiter les fragments en tranches de 1 mm. d'épaisseur et les placer 24 heures dans l'alcool à 90°.
- 3) laver quelques minutes à l'eau distillée jusqu'à plongée des fragments au fond du flacon.
- 4) imprégner dans une solution de nitrate d'argent à 1 % 5 jours à l'étuve à 37° C.
- 5) laver 5 minutes à l'eau distillée.
- 6) réduire 24 heures à l'obscurité et à la température du laboratoire dans la solution suivante :

acide pyrogallique	2 gr.
formol	5 gr.
eau distillée	100 cc.

- 7) inclure rapidement à la paraffine et monter directement les coupes sans les colorer.

Ces diverses techniques ont toutes l'inconvénient d'imprégner plus ou moins, et irrégulièrement d'ailleurs, les neuro-fibrilles.

C'est avec les techniques de JAHNEL que cet inconvénient va disparaître.

Dès 1911, LIESEGANG (24) publie un important travail dans lequel il étudie la base théorique des techniques à l'argent réduit ; on y voit l'application de quelques principes photographiques. Il admet que dans ces techniques, au niveau des tissus, et plus particulièrement des neuro-fibrilles, se fait pendant le temps d'imprégnation argentique, une manière de « germination » du précipité colloïdal. Ce commencement de réduction est tout à fait indispensable à la bonne marche de la technique, et se traduit par une teinte jaunâtre de la coupe. Du point de vue physico-chimique, il serait dû à l'existence au ni-

veau des tissus et principalement des neuro-fibrilles, d'une substance réductrice. La fixation au formol ajoutant à cette propriété un pouvoir réducteur supplémentaire, jouerait un rôle de mordant, s'ajoutant à son rôle de fixateur.

Ceci nous paraît être une explication possible de l'amélioration des imprégnations que nous avons observées, pour certaines de nos coupes, après passage de quelques jours dans une solution de formol chimiquement pur, au lieu du formol de commerce communément employé, pour la fixation et la conservation des pièces.

LIESEGANG ajoute à ceci que la réduction par l'acide pyrogallique et l'hydroquinone serait trop brutale et donnerait un précipité d'argent colloïdal grossier. Aussi propose-t-il d'ajouter au réducteur une solution de gomme arabique jouant un rôle de colloïde protecteur. Plus tard cette gomme arabique sera remplacée par une solution alcoolique de gomme mastic.

Ces principes sont restés à la base de la plupart des techniques d'imprégnation argentique des spirochètes : nous verrons pourtant que quelques auteurs avec KANZLER (34) essaieront de s'en dégager, et proposeront d'autres procédés.

V. — Méthode de JAHNEL. — La caractéristique des méthodes de JAHNEL est l'introduction d'un temps au nitrate d'urane qui a pour effet d'empêcher l'imprégnation des neuro-fibrilles.

Il a décrit deux méthodes :

Méthode I.

- 1) fixer dans le formol à 10 % : 14 jours au minimum.
- 2) laver à l'eau courante : 2 à 3 jours.

- 3) mettre de petits fragments (2 à 3 mms) dans une solution aqueuse à 1 % de nitrate d'urane à 37° (au besoin 2 %).
- 4) eau distillée : 24 heures.
- 5) alcool à 96° : 3 à 8 jours.
- 6) eau distillée : jusqu'à plongée des fragments.
- 7) imprégnation dans le nitrate d'argent à 0,5 % : 5 à 8 jours, en flacon opaque à l'étuve.
- 8) eau distillée à l'obscurité.
- 9) réduction dans une solution fraîche d'acide pyrogallique à 4 % dans l'eau, à laquelle on ajoute du formol à 5 % dans un flacon opaque à froid : 1 à 2 jours.
- 10) lavage à l'eau distillée, alcools croissants (neutres) paraffine, coupes.

Méthode II.

Tout à fait comparable, mais avec un temps de pyridine qui facilite l'imprégnation.

- 1) matériel formolé (formol à 10 %) depuis 14 jours au minimum.
- 2) lavage à l'eau courante : 2 ou 3 jours.
- 3) pyridine pure : 1 à 3 jours.
- 4) lavage à l'eau distillée : 2 à 3 jours.
- 5) de nouveau quelques jours dans le formol qui enlève la pyridine.
- 6) lavages prolongés puis continuer comme pour méthode I.

Quelques modifications lui ont été apportées :

- par COPPOLA (49) (voir 129) qui fixe directement dans la pyridine 4 à 5 jours, puis suit la 2^e variante de JAHNEL.
- par PACHECO E SILVA qui approuve celle de COPPOLA, fixe directement dans la pyridine ou, si le matériel est déjà formolé, lave pendant 4 à 5 jours, puis laisse pendant le même temps dans la pyridine.

De plus, il insiste sur l'avantage qu'il y a à utiliser une pyridine ayant déjà servi ou s'étant évaporée à l'air libre pendant quelques jours.

III) *Techniques sur coupes*

Un certain nombre d'auteurs, dès 1920, vont essayer de mettre au point des procédés d'imprégnation sur coupes, coupes à congélation le plus souvent.

Cela constitue un progrès indéniable et grâce à eux il est devenu possible de mettre en évidence des spirochètes sur une coupe, dans un temps infiniment plus court. Les excellents résultats obtenus par les techniques sur blocs de JAHNEL, lui conservent néanmoins un certain nombre d'adeptes.

I. — JAHNEL lui-même (19), en 1920, propose la technique suivante, basée sur le principe de LIESEGANG, avec adjonction à l'hydroquinone d'une solution de gomme arabique.

Matériel formolé, lavé, passé dans la pyridine, puis lavé soigneusement :

- 1) alcool à 90° : une heure.
 - 2) solution de sulfate ou de nitrate d'urane à 5 % à 37° : 2 heures.
 - 3) eau distillée : une minute.
 - 4) solution de nitrate d'argent à 1 % à 37° : 3 à 6 heures.
 - 5) réduction pendant 10 min. en agitant dans :
solution de nitrate d'argent à 0,25 % 5 cc.
solution de gomme arabique à 70 % 20 cc.
- Bien agiter, puis ajouter :
- | | |
|-------------------------------|-------|
| solution d'hydroquinone à 5 % | 5 cc. |
|-------------------------------|-------|
- 6) laver à l'eau distillée.
 - 7) alcools croissants, xylol, baume.

II. — En 1922, STEINER (31) apporte la technique suivante : le principe colloïde est la gomme mastique en solution alcoolique, il n'y a pas de temps à la pyridine.

Fragment formolé, lavé à l'eau courante pendant une heure. Coupes à congélation de 10 à 20 μ .

- 1) laver à l'eau distillée.
- 2) passer les coupes une à une pendant 1 à 2 min. dans une solution alcoolique de mastic à 10 % très claire et pas trop récente.
- 3) laver deux fois à l'eau distillée qui doit rester claire.
- 4) solution de nitrate d'argent à 0,1 % : 24 heures à l'étuve à 37° (peu de coupes à la fois).
- 5) lavage rapide dans l'eau distillée chaude.
- 6) 1 à 2 min. dans la solution de mastic suivante :

solution alcoolique à 10 %	1 cc.
alcool à 96°	10 cc.
eau distillée ajoutée goutte goutte	20 à 30 cc.

- 7) lavage rapide à l'eau distillée.
- 8) solution d'hydroquinone à 5 % fraîchement préparée à l'eau distillée froide : 4 à 6 heures.
- 9) laver plusieurs fois, alcools croissants, xylol, baume.

III. — Technique de DIETERLE (1927) (14).

- 1) fixation variable. Si inclusion, dissoudre le support (par ex. celloïdine dans acétone), ou bien coupes à congélation.
- 2) solution à 1 % de nitrate d'urane dans l'alcool à 70° : une heure 1/2 dans l'étuve à 55°.
- 3) lavage rapide à l'eau distillée.
- 4) alcool à 96°.
- 5) solution de mastic à 10 % dans alcool absolu 30 min. (la solution de mastic demande 3 jours de préparation et doit être filtrée trois fois).
- 6) lavage soigneux à l'eau distillée.
- 7) imprégnation dans le nitrate d'argent à 1 % pendant 1 à 6 jours à l'étuve à 50°.
- 8) lavage rapide à l'eau distillée.
- 9) réduction : 5 à 15 min. dans la solution suivante :

hydroquinone	1,5
sulfite de soude	0,25
formol neutre	10 cc.
acétone	10 cc.
pyridine	10 cc.
eau	90 cc.
mastic en solution alcoolique à 10 %	10 cc.

La solution de mastic n'est ajoutée qu'au dernier moment et donne un aspect laiteux.

10) eau distillée, alcool à 96°, acétone, zylol, baume.

IV. — En 1928, KANZLER (20) étudie les procédés d'imprégnation des spirochètes. Il considère que les diverses techniques de STEINER, DIETERLE ne sont que des variantes de celles de JAHNEL (sur coupes). Leur base commune est le principe de LIESEGANG, utilisant l'action des colloïdes. KANZLER propose une technique nouvelle dans laquelle il n'emploie pas de colloïdine protecteur et qui donne un développement isolé des spirochètes. Cette technique se rapproche du procédé nucléaire d'HORTEGA ; KANZLER a également remarqué que le bromure d'ammonium affaiblit l'imprégnation simultanée des tissus nerveux.

- 1) solution de formol et de bromure d'ammonium (formule de CAJAL et HORTEGA) : 1/2 heure. Le bromure d'ammonium n'est pas indispensable.
- 2) laver à l'eau distillée.
- 3) pyridine : 1/4 d'heure.
- 4) lavage rapide à l'eau distillée.
- 5) solution de nitrate d'urane à 0,5 % : très peu de temps.
- 6) lavage rapide à l'eau distillée.
- 7) solution de nitrate d'argent à 1,5 %, 37° à 40° : une heure. — Dès que la coupe est plongée dans la solution il faut chauffer celle-ci rapidement.
- 8) lavage à l'eau distillée.
- 9) plonger les coupes en les agitant dans la solution

de carbonate d'argent ammoniacal : 2 à 4 secondes.

- 10) sans laver, développer dans une solution de formol à 5 %. Quand la coupe est bien jaune, passer rapidement à l'eau distillée et changer plusieurs fois.
- 11) alcool, créosote de hêtre, carboxydol, baume.

Cette technique a sur les précédentes l'avantage d'être plus rapide.

V. — H. KUFS (21) reprenant la technique de KANZLER propose la variante suivante plus rapide :

- 1) solution de formol au bromure d'ammonium : 10 min.
- 2) pyridine : 10 min.
- 3) lavage rapide à l'eau distillée.
- 4) solution de nitrate d'urane à 5 % : 10 min.
- 5) lavage à l'eau distillée.
- 6) solution de nitrate d'argent à 1,5 % : 10 à 20 min. à 50°.
- 7) lavage soigneux.
- 8) 5 secondes en agitant dans : une solution de nitrate d'argent à 0,50 dans 5 cc. d'eau distillée; on ajoute goutte à goutte de l'ammoniaque jusqu'à disparition du précipité, puis on dilue avec le même volume d'eau.
- 9) sans laver : formol à 50 % : 5 à 10 secondes.
- 10) bien laver, alcools croissants, xydol, baume.

VI. — Technique de STEINER, 1931 (32). — Cette méthode est un perfectionnement de celle que l'auteur avait

publiée dès 1922. Nous l'avons utilisée dans nos recherches.

En voici la description détaillée :

- 1) Matériel formolé plus ou moins ancien, lavage des fragments à l'eau courante : 2 à 5 heures.
- 2) coupes à congélation de 60^µ d'épaisseur.
- 3) recueillir les coupes dans l'eau bidistillée.
- 4) laisser les coupes toute la nuit dans une boîte de PETRI fermée, pleine d'alcool à 96°. Ce temps n'est pas indispensable, mais il est cependant recommandé pour obtenir une tonalité plus claire des coupes. Un séjour plus prolongé dans l'alcool, jusqu'à 72 heures, n'est pas nuisible.
- 5) passer les coupes dans une boîte de PETRI fermée, remplie d'une solution de nitrate d'urane à 1 % préparée avec de l'alcool absolu ; les coupes y séjournent à la température du laboratoire de 1 à 2 minutes au plus.
- 6) passer les coupes dans 2 à 3 cristallisoirs pleins d'eau bidistillée bouillante. Dans le dernier cristallisoir les coupes séjournent une demi-heure à la température du laboratoire.
- 7) passer les coupes dans une boîte de PETRI fermée remplie d'une solution alcoolique à 1 % de mastic : 5 min. à la température du laboratoire.
- 8) laver dans l'eau bidistillée : un nuage blanchâtre se dégage des coupes ; les coupes sont passées une à une de la solution de mastic dans l'eau. Laver chaque fois soigneusement la spatule de verre dans l'alcool absolu avant de l'immerger dans la solution de mastic. La boîte de PETRI pleine d'eau bidistil-

lée doit être renouvelée jusqu'à ce qu'aucun nuage blanchâtre ne se dégage plus des coupes et jusqu'à ce qu'aucune tache à reflets métalliques ne soit visible à la surface de l'eau. Généralement 3 changements suffisent.

- 9) passer les coupes dans une solution de 0,1 % de nitrate d'argent : les coupes sont chauffées dans cette solution ; la boîte de PETRI pleine de la solution de $\text{No}_3 \text{ Ag}$ est placée sur un trépied avec plaque d'amiante ; la boîte de PETRI contenant les coupes est chauffée à l'air libre sans couvercle, jusqu'à ce que les vapeurs se dégagent, et que des bulles se forment distinctement. Prendre une quantité abondante du liquide, car les coupes dans la boîte de PETRI, ne doivent pas entrer en contact les unes avec les autres. Aussi doit-on prendre, en cas de grandes coupes, de grandes boîtes de 15 à 18 cm. de diamètre, et, suivant le calibre des coupes, ne pas en placer plus de 2 ou 3 en même temps. On laisse refroidir sur la plaque d'amiante pendant 2 à 3 min.
- 10) laver dans 2 boîtes de PETRI pleines d'eau bidistillée très chaude.
- 11) Passer les coupes dans la même solution de mastic et exactement aussi longtemps que dans le temps 7.
- 12) laver dans l'eau bidistillée comme dans le temps 8.
- 13) passer les coupes dans une solution à 5 % aqueuse de pyro-catéchine préparée fraîchement chaque fois, solution à laquelle on ajoute 4 gouttes d'une solution alcoolique à 3 % de mastic, pour obtenir une teinte légèrement laiteuse du mélange ; celui-ci est filtré sur un filtre double. Dans ce mé-

lange fortement chauffé, les coupes sont posées, sans être préalablement réchauffées, juste avant le point d'ébullition ; elles y restent 6 à 8 minutes.

- 14) laver dans l'eau bidistillée très chaude, 2 fois renouvelée. Eventuellement, surcolorer quelques minutes dans une solution alcoolique à 1 % de fuschine acide.

Alcools croissants, xydol, baume.

MODES DE PRÉPARATION DE CES SOLUTIONS

Solution de Nitrate d'Urane (urane pro analysi MERCK).

— Elle peut se conserver d'une manière durable dans des flacons foncés, bouchés à l'émeri. Elle se prépare avec de l'alcool absolu (alcool absolu pro analysi MERCK). La solution une fois employée ne peut plus resservir.

Préparation de la solution de mastic. — 6 grammes de mastic levantica pulv. (MERCK) sont placés dans 100 cc. d'alcool à 96° dans un flacon à large fond. Porter le mastic dans le flacon contenant déjà une partie de l'alcool et agiter. Ajouter ensuite le reste de l'alcool et agiter encore. Le mélange, trouble avec un dépôt est agité de nombreuses fois. Après l'avoir laissé reposer 2 à plusieurs fois dans un flacon fermé, on le centrifuge fortement (1/2 heure). et on le décante soigneusement. La solution est alors utilisable. Elle doit être complètement claire. Pour l'emploi, cette solution-mère doit être diluée d'une manière convenable avec l'alcool absolu et filtrée sur un double filtre. La solution de mastic doit être rigoureusement dépourvue de toute particule, sans quoi des précipités se forment dans la coloration et la technique échoue.

La solution de nitrate d'argent. — Doit être préparée avec l'argentum nitricum cryst. pro analysi MERCK et doit être conservée dans un flacon brun, bouché à l'émeri, à l'obscurité ; la diluer à 0,1 % avec de l'eau bidistillée.

Pyrocatechine (Benz.-catechine cryst. MERCK). — La solution doit être préparée chaque fois.

QUELQUES CONSEILS :

Les cristallisoirs et les boîtes de PETRI employés pour la saturation du mastic et du nitrate d'urane, ainsi que les éprouvettes et les entonnoirs, doivent être soigneusement nettoyés avant l'emploi avec de l'alcool absolu.

il est recommandé de ne pas changer les boîtes de PETRI servant au $\text{No}_3 \text{Ag}$ et d'utiliser toujours les mêmes, de ne pas les nettoyer avec des chiffons et de les rincer soigneusement avant l'emploi avec de l'eau bidistillée bouillante ;

rincer toujours à l'eau bidistillée, spatules et baguettes de verre, n'utiliser qu'un papier filtre dépourvu de fibres ;
les coupes doivent être passées de récipient en récipient autant que possible sans déchirure ;

si les 2 minutes de temps de l'urane ne suffisent pas pour amener une entière invisibilité du cylindre-axe, on peut laisser agir plus longtemps la solution alcoolique d'urane, mais par une trop longue action, l'imprégnation des spirochètes à son tour disparaît ;

les coupes doivent présenter une couleur jaune doré. La substance grise apparaît plus jaune que la blanche. Les taches brunes indiquent une action insuffisante en ce

point de l'urane. Sur un point noir, les coupes montrent une fluorescence spéciale ;

dans une technique rigoureuse, elles doivent être entièrement dépourvues de tout précipité.

MODIFICATIONS PERSONNELLES

La technique de STEINER n'est pas difficile et donne d'excellents résultats, mais elle demande beaucoup de soins ; les difficultés que nous avons rencontrées provenaient, le plus souvent, d'une insuffisance de lavage des coupes entre les différents temps.

Nous avons essayé de simplifier et de raccourcir cette méthode. Après toute une série d'imprégnations et d'essais comparatifs, nous sommes arrivé à une technique tout à fait analogue mais beaucoup plus rapide, en faisant principalement les deux petites modifications suivantes :

- 1) lorsque les coupes viennent de passer dans une solution alcoolique (urane et surtout mastic) en les passant rapidement dans l'alcool, on peut se contenter d'un lavage de quelques minutes dans l'eau bidistillée, sans avoir de précipité.
- 2) ne passer les coupes dans le mastic qu'une seule fois (avant le nitrate d'argent) et ne pas mettre de mastic dans la pyrocatéchine.

La technique devient alors la suivante :

- 1) matériel formolé (formol à 10 %).
- 2) lavage pendant la nuit à l'eau courante..

- 3) coupes à congélation lavées à l'eau bidistillée.
- 4) solution alcoolique de nitrate d'urane à 1 % : 1 à 2 minutes.
- 5) passage rapide dans l'alcool à 96°.
- 6) solution de mastic à 1 % dans l'alcool absolu : 5 min.
- 7) passage rapide dans le même alcool à 96° que précédemment en agitant doucement la coupe pendant 2 à 3 secondes.
- 8) lavage à l'eau bidistillée en agitant doucement 2 à 3 minutes.
- 9) solution de nitrate d'argent à 1 %, chauffer fortement et maintenir pendant 2 à 3 minutes.
- 10) laver à l'eau bidistillée bouillante 2 fois.
- 11) solution de pyrocatéchine à 5 % (filtrée de préférence) très chaude 7 à 8 minutes (mettre les coupes dans la solution bouillante, mais éviter de chauffer lorsque les coupes sont en place, ce qui déforme et plisse les bords).
- 12) laver à l'eau bidistillée bouillante 2 fois rapidement, laisser refroidir la deuxième fois avant de passer les coupes dans l'alcool (pour éviter des déformations).
- 13) alcools croissants, xylol, baume.

On obtient ainsi de très bonnes préparations en une demi-heure. Autre avantage, le fond est souvent mieux différencié, ce qui rend la recherche moins aride et permet de se rendre à peu près compte des rapports existants entre le spirochète et le tissu.

Dans l'un de nos cerveaux qui était difficile à imprégner, il nous a semblé que par la méthode intégrale de STEINER les résultats étaient un peu meilleurs. Dans les

cas où l'imprégnation se fait difficilement, nous conseillons donc de reprendre le procédé-type.

COLORATIONS DE FONDS

Pour étudier les relations précises des parasites et des diverses parties du tissu nerveux, il est nécessaire de faire une surcoloration qui évidemment variera avec les éléments que l'on désire obtenir.

A) Les cellules nerveuses. — Peuvent être obtenues par de multiples procédés :

I. — Nous avons essayé toute une série de colorants (carmin, carmin aluné, cristal violet, van GIESON-HE-MATEINE, bleu de méthylène, bleu polychrome de UNNA, bleu de thionine, etc...). Le simple bleu de méthylène nous a donné de bonnes colorations, mais peu électives et peu durables.

C'est incontestablement avec le bleu polychrome ou le bleu de thionine que nous avons eu les meilleurs résultats.

1) des coupes assez minces étaient d'abord traitées par le STEINER, puis soigneusement lavées et passées à l'alcool, pendant quelques heures.

2) coloration tirée du procédé de GÖTHARD :

a) bleu polychrome de UNNA une heure à froid.

b) lavage rapide dans l'alcool à 90° qui commence la différenciation.

c) différenciation dans le liquide de GÖTHARD :

créosote	50
essence de cajeput	40
xylol	50
alcool absolu	160

à renouveler quand il est saturé de colorant.

d) alcool absolu.

e) xylol, baume.

II. — Nous avons également obtenu de très belles images en pratiquant une deuxième imprégnation à l'argent par le procédé nucléaire d'HORTEGA :

- 1) technique de STEINER modifiée sur coupes minces.
- 2) lavage très soigneux à l'eau bidistillée, lavage à l'alcool puis nouveau lavage à l'eau bidistillée.
- 3) solution de carbonate d'argent (selon la formule d'HORTEGA) chaude, 2 minutes.
- 4) sans laver, solution de formol à 1 % en agitant très doucement jusqu'à teinte brune.
- 5) passer dans solution d'hyposulfite de soude à 5 % pendant 30 secondes.
- 6) lavage eau distillée.
- 7) alcools croissants, xylol, baume.

B) Parmi les procédés pour la coloration des autres éléments du système nerveux, nous n'insisterons que sur les moyens d'étude de la microglie.

Pour étudier celle-ci et les rapports que les spirochètes

présentent avec elle, WINCKLER JUNIUS (144) indique le procédé personnel suivant qui est une modification de celui d'HORTEGA pour la microglie :

- 1) méthode STEINER.
- 2) lavage eau distillée 3 ou 4 fois, puis coloration des coupes une à une.
- 3) solution à 5 % d'acide bromhydrique : 3 à 6 minutes.
- 4) lavage à l'eau distillée : 2 fois.
- 5) hyposulfite de soude à 5 % : 1/2 minute.
- 6) 3 à 4 lavages à l'eau distillée.
- 7) carbonate de soude à 5 % : 2 minutes.
- 8) sans laver, 1/2 à 2 minutes dans solution très diluée de nitrate d'argent ammoniacal (5 cc. de $\text{No}_3 \text{Ag}$ à 10 % avec 15 cc. de $\text{Co}_3 \text{Na}_2$ à 5 %). Dissoudre le précipité avec une solution à 25 % d'ammoniaque, diluer ensuite 3 à 4 fois.
- 9) laver 2 à 3 fois rapidement dans l'eau distillée.
- 10) réduction dans formol à 20 à 25 % non neutralisé.
- 11) eau distillée, alcools, xydol, baume.

L'auteur a pu montrer ainsi des spirochètes dans la microglie. Il donne quatre microphotographies montrant des phases successives de cette phagocytose.

ÉTUDE D'ENSEMBLE

MORPHOLOGIE

I) LE SPIROCHÈTE VIVANT

L'examen à l'ultra-microscope d'un petit fragment de cortex de P. G. émulsionné dans une goutte de sérum, permet de voir le spirochète vivant, ainsi que l'a montré FORSTER pour la première fois (150, 151).

Il se présente sous l'aspect caractéristique d'un organisme spirallé, ondulant, mobile (153) animé de mouvements vifs, à spires typiques, régulières, tournant autour d'un axe longitudinal, en tire-bouchon (66). Les mouvements, très vifs, après ponction sur le vivant (148) sont souvent, mais non toujours, plus lents quand le prélèvement a été fait un peu après la mort (26, 155). Ces caractères sont tout à fait nets et permettent de ne pas le confondre avec d'autres spirochètes (151, 73).

JAHNEL (66) après ponction du lobe frontal, en a observé dans un cas, une quantité prodigieuse, plus encore, dit-il, que dans la sérosité d'un chancre.

Le spirochète peut ainsi être mis en évidence dans 44 % des cas pour FORSTER et TOMACZEWSKI (154), 70 % pour VALENTO PULIDO (157).

La recherche à l'ultra-microscope est le procédé de choix si l'on en croit un certain nombre de publications ;

il semble que les résultats soient plus réguliers et plus souvent positifs qu'à l'examen des frottis ou des coupes.

Et on a pu dire que les examens sur coupes ne sont positifs que lorsque les parasites se montrent nombreux à l'ultra-microscope.

Les renseignements donnés par la plupart des auteurs sur la morphologie des spirochètes vivants, manquent souvent de précision, et l'on trouve fréquemment des expressions telles que « aspect caractéristique, spire typique » ; c'était le tréponème pâle que l'on recherchait *a priori*, c'est par rapport à lui que sont faites les descriptions.

II) LE SPIROCHÈTE SUR FROTTIS ET SUR COUPE

A) *Aspect typique.*

Ici se retrouve la même difficulté. Beaucoup d'auteurs semblent prendre l'aspect du tréponème pâle comme base de description du spirochète trouvé dans le cerveau des P. G. Sans doute, eût-il été préférable de ne pas partir avec une idée préconçue. Il n'est pas absolument évident, *a priori*, que le fait de trouver un spirochète dans cerveau du P. G. implique qu'il s'agisse à coup sûr de celui de la syphilis ; cela mérite en tous cas d'être démontré. Dans quelques travaux, d'ailleurs, ceux de JAHNEL en particulier, on retrouve ce souci de la vérité et de la précision. Aussi avons-nous tenté de ne retenir que les caractères propres au spirochète de la P. G.

Chacun des caractères décrits a été comparé avec les données de nos observations personnelles.

Le spirochète est, en général, constitué par des spire

égales, profondes et régulières ; la spiré est parfois un peu aplatie vers le milieu du parasite (66). Le nombre des spires nous a paru se tenir d'ordinaire entre 8 et 14 la largeur semble sensiblement égale à la profondeur. Les extrémités sont parfois aussi un peu aplaties et peuvent se prolonger par un petit filament plus ou moins net.

A la coupe, le germe se présente comme un point rond, son diamètre peut présenter d'importantes variations, bien difficiles à interpréter si l'on songe à la part que prend le précipité d'argent dans cette épaisseur.

Typiquement, l'axe autour duquel les spires s'enroulent est une ligne droite ou un peu ondulée (41).

B) *Les diverses formes.*

Nous distinguerons celles qui sont simplement modifiées dans leurs caractères habituels, et celles qui sont tout à fait atypiques avec apparition d'éléments nouveaux.

I) *Les formes modifiées.* — Cette modification peut porter sur les dimensions générales, sur les éléments constitutifs, sur l'axe des spirochètes. Nous les étudierons successivement.

a) Variation des dimensions générales :

1) la longueur — on trouve :

— des formes longues de 15 à 20 spires (formes longitypes, à spires bien formées, de PACHECO E SILVA) parfois même très longues, atteignant 25 à 30 spires, et plus (35, 66, 141).

— des formes courtes, souvent plus épaisses, à spires irrégulières (57, 66, 33) ou encore fragmentées, granuleuses, déformées (116).

2) l'épaisseur — on a décrit :

— des formes épaissies, courtes en général, comme nous venons de le voir. Parmi celles-ci un type de parasite particulièrement épaissi aurait pu être isolé du système nerveux (210).

— des formes ténues (41) présentant ou non des granulations. Il en est de spécialement effilées (116).

b) Variations des éléments consécutifs :

La spire peut varier :

— dans sa profondeur, il existe des spires profondes, ou au contraire aplaties.

— dans sa largeur, elle peut être très serrée, ou inversement, élargie (66), étirée (116).

Cet étirement peut porter sur toute la longueur du spirochète qui, à l'extrême, prend l'aspect d'une ligne légèrement ondulée ou même tout à fait lisse (41).

Certaines formes courtes et droites ressemblent à des bâtonnets (114). La portion étirée est fréquemment localisée soit vers le milieu du parasite, soit à l'une de ses deux extrémités ; celles-ci peuvent se continuer par un véritable filament terminal (66) ; quand la zone aplatie est médiane, elle semble séparer le spirochète en deux segments égaux ou non ; on pourrait être tenté d'y voir un mode de développement et de partage. Nous avons remarqué parfois, en faisant légèrement varier le point, qu'un aspect spiralé s'ébauchait, et nous nous sommes demandé si, dans ces cas, il ne s'agissait pas de quelques



FIG. 1. — Divers types de spirochètes rencontrés dans nos coupes.

A droite, formes observées dans notre observation 7.

spires aplaties, orientées perpendiculairement, et vues par la tranche.

En effet, nous avons pu noter parfois à ce niveau un aspect discontinu, variable avec la mise au point, comme si l'on ne pouvait voir simultanément l'ensemble de cette portion étudiée qui se trouverait dans des plans variables.

Les spires enfin peuvent être inégales, donnant des formes irrégulières (66) ; signalons parmi elles, la possibilité d'aspect cassé, mal imprégné, brunâtre, fin (57, 63) que HAUTMANN appelle des « ombres », et sur lesquelles nous reviendrons à propos de leur répartition très particulière.

c) Variation des caractères de l'axe :

Cet axe, d'ordinaire légèrement ondulé, peut être droit ou au contraire recourbé dans un seul sens (661) ; on trouve les aspects les plus variés, en point d'interrogation, en S plus ou moins fermé, mais surtout :

1) On a insisté sur les formes enroulées :

Cet enroulement peut atteindre l'ensemble du spirochète qui prend l'aspect plus ou moins complet d'un anneau (119, 41) ; nous avons fréquemment observé des formes très fermées en anneau de clé, dont on distingue très nettement les deux extrémités croisées et chevauchant l'une sur l'autre.

Il peut se localiser en un point quelconque, le plus souvent à une extrémité, ainsi se trouvent constituées des formes présentant un ou plusieurs anneaux qui peuvent, à première vue, ressembler à une petite masse homogène qu'un examen soigneux arrive à dissocier. Dans certains cas, cet enroulement se fait dans des plans différents. Il peut ainsi être plus complexe, et c'est alors que se trou-

vent réalisées de véritables petites pelotes enchevêtrées, nouées, entortillées (80).

HAUPTMANN sépare les formes enroulées simples qui n'ont pas de siège électif, des formes tout à fait tassées dont le processus d'enroulement est poussé à l'extrême.

Il nous paraît, à vrai dire, intéressant ici de remarquer que toutes ces formes dérivent d'un aspect souvent typique d'organisme spiralé qui prend ces multiples aspects par sa forme générale et la façon dont on le voit sous le microscope. On conçoit la multiplicité de ses aspects, ils ont tous une signification analogue.

Pour certains auteurs (33), ils sont purement accidentels, pour la plupart, ils représentent au contraire des tendances particulières, des formes de développement, une vitalité spéciale ; il est d'ailleurs difficile de démêler le propre de ces caractères.

2) L'axe du spirochète au lieu de s'enrouler, peut se couder plus ou moins brusquement, donnant des formes en U, en V, que nous rapprocherons des formes en Y, formes bifurquées qui font songer à une dissociation longitudinale.

II) *Les formes atypiques.* — Il est assez fréquent de rencontrer des granulations, corpuscules réfringents, s'imprégnant à l'argent comme les spirochètes (66) et présentant un diamètre sensiblement égal à l'épaisseur de celui-ci.

1) Il existe une forme granuleuse de spirochète. Dans ce cas le parasite se présente sous forme de grains. Ceux-ci peuvent être épars, irrégulièrement disséminés ou groupés côte à côte en séries, donnant dans l'ensemble, l'image d'un spirochète (41).

2) Les granulations (que NOGUCHI appelle des spores) se trouvent sur le corps même du parasite sous forme de bouton terminal ou latéral (119) ; elle sont souvent portées par la partie convexe des spires, parfois sur certaines formes très ténues (41) ou au contraire dans des formes plus épaisses, à spires petites qui ont été envisagées comme des formes dégénérées (141). Des aspects voisins à spires normales régulières avec bouton terminal représenteraient au contraire des formes de reproduction.

Nous n'avons que peu rencontré de formes granuleuses, par contre, il nous a été donné de voir très souvent des petits grains sur le corps des spirochètes, ou à l'une de ses extrémités ; nous nous sommes d'ailleurs demandé pour nombre d'entre eux, s'il ne s'agissait pas d'une illusion d'optique donnée par l'extrémité du parasite subitement coudée à sa terminaison et dont nous voyons de face la partie terminale.

Nous avons été confirmés dans cette hypothèse en remarquant bien souvent que les prétendus boutons terminaux se trouvaient dans un pla différent de celui du corps du spirochète dont ils faisaient partie ; quoi qu'il en soit, les grains en question doivent être différenciés des aspects donnés par l'enroulement serré en petites pelotes d'une extrémité. A un fort grossissement, les uns apparaissent nettement sous forme de corpuscules arrondis, les autres au contraire, plus volumineux présentent un pourtour irrégulier au niveau duquel se trouve l'aspect spiralé. Un examen minutieux peut y déceler souvent un petit orifice central ; c'est parmi celles-ci qu'il faut ranger les formes dites triangulaires (57) et tous les types plus ou moins irrégulièrement arrondis dont le diamètre est nettement double ou triple de celui des spirochètes.

INTERPRETATION DES ASPECTS MORPHOLOGIQUES

Que faut-il penser de ces diverses formes ? Il est bien difficile d'être formel, cependant on peut retenir quelques opinions autorisées ; et l'on a essayé de distinguer des formes à développement actif, des formes de dégénérescence, des formes de résistance.

JAHNEL voit dans les formes longues le signe de conditions défavorables de nutrition, dans les formes courtes l'indication d'une grande vitalité, ceci semble confirmé par nos constatations dans l'observation n° 7, P. G. à évolution rapide avec terminaison aiguë dans un état de confusion mentale et d'agitation.

MEIEROWSKI considère comme formes de reproduction celles qui ont des spires latérales ou terminales. AARS (1) distingue d'ailleurs parmi les formes à boutons celles qui ont une épaisseur normale, à spires régulières, à petits boutons à l'une ou aux deux extrémités, qu'il considère comme des formes de reproduction ; celles qui sont plus épaisses, à spires petites, à bouton plus épais, dans lesquelles il voit des formes de dégénérescence.

HAUPTMANN (57) semble tenté de considérer les « ombres », les formes tassées, épaissies et courtes, les formes enroulées, comme des aspects de dégénérescence. COPPOLA (49) a remarqué que les spirochètes, lorsqu'ils sont peu nombreux, sont droits, très longs, avec de nombreux tours de spires ; lorsqu'ils sont très nombreux au contraire, ils apparaissent moitié plus courts, infléchis, souvent anguleux. Il est à noter, avec SOWADE, cité par JAHNEL (66) que certains aspects perdent en partie de leur intérêt si l'on considère que des spirochètes d'aspect

normal à l'ultra-microscope peuvent présenter des aspects divers sur coupe.

De tout cela, on peut essayer de tirer quelques indications ; il semble bien que les formes courtes sont l'indice d'une évolution rapide, les formes longues le signe d'une vie ralentie. Un épaissement anormal, une finesse excessive sont sans doute des symptômes de dégénérescence.

Encore faut-il ici faire la part de la qualité de l'imprégnation et ne juger qu'à bon escient.

Quant à la distinction entre les formes de résistance et de dégénérescence, peut-être est-ce mal poser la question que de vouloir ainsi les discriminer. Un caractère n'exclut pas forcément l'autre. On conçoit facilement qu'un aspect donné puisse être à la fois une forme de dégénérescence, de résistance, et éventuellement même de reproduction. En ce qui concerne le tréponème pâle des lésions primaires ou secondaires, la spore ou granulation a été considéré par plusieurs auteurs (85, 107) comme une forme de reproduction. Supposons qu'il en soit de même pour les spirochètes des cerveaux de P. G. Ceci étant admis, on peut considérer que ces spores constituent en même temps qu'une forme de reproduction un moyen de défense du parasite contre les agents thérapeutiques par exemple (85, 166, 165...), donc une forme de résistance susceptible d'un réveil reproductif lorsque se réaliseront des conditions meilleures.

JAHNEL (66) s'est précisément demandé si, aux dépens des formes dégénérées ne peuvent pas revivre des formes typiques ; on peut alors envisager la spore comme une simple forme de reproduction immédiate quand elle est associée à un type de vitalité active, comme une forme

de résistance susceptible d'un réveil ultérieur quand elle est associée à un type de vitalité ralentie.

Il n'y a vraiment rien de surprenant dans une telle tendance de la part du spirochète à se mettre en défense quand les circonstances deviennent défavorables, afin de reprendre, dans des conditions meilleures, une vitalité nouvelle.

Ces données ont l'incontestable mérite d'expliquer les diverses associations morphologiques ; cela ne va d'ailleurs nullement à l'encontre de ce que nous apprend l'étude de la bactériologie, de la parasitologie, et même de toutes les manifestations vitales.

Ces diverses interprétations ne sauraient avoir une valeur absolue, elles doivent simplement être considérées comme des hypothèses vraisemblables, susceptibles de servir de base à des travaux ultérieurs.

Un certain nombre de recherches expérimentales donnerait d'ailleurs à penser que le spirochète pourrait avoir une forme invisible qui constituerait un autre stade d'un cycle complexe ; c'est un fait encore mal élucidé.

TOPOGRAPHIE

Nous étudierons successivement la distribution générale le siège dans les diverses parties du cerveau, les rapports avec les éléments constitutifs du système nerveux, avec les lésions histologiques.

I) LA DISTRIBUTION GÉNÉRALE.

a) La P. G. est une polio-encéphalite. Le spirochète présente manifestement une localisation élective dans la substance grise, et plus particulièrement dans le cortex cérébral.

b) Divers types de distribution peuvent être schématisés : la plupart des auteurs sont d'accord pour admettre deux types de distribution : répartition diffuse, répartition en foyer. Nous préférons les appeler deux tendances extrêmes avec de nombreux intermédiaires :

- la tendance diffuse nous paraît rarement dans toute sa pureté. Et le plus souvent, on y observe également de petits amas peu denses de spirochètes ;
- la tendance en foyer se présente sous l'aspect souvent très caractéristique, d'amas très dense, irrégulièrement distribués et séparés les uns des autres par de larges intervalles indemnes de parasites.

Parmi ces formes en foyer, un aspect très particulier a été décrit par HAUPTMANN (57), HOFFMANN (63), en

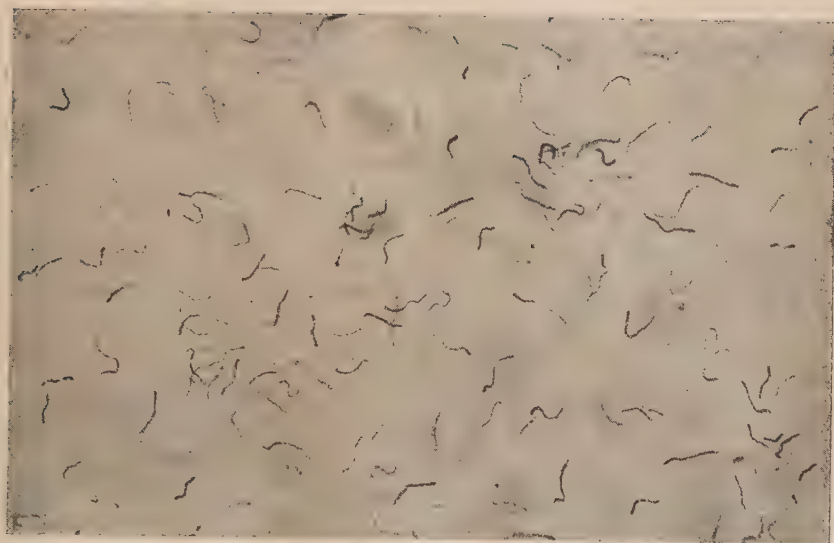


FIG. 2. — Obs. 18. — Pariétale ascendante. Grossissement moyen.
Destinée à montrer l'abondance des spirochètes.

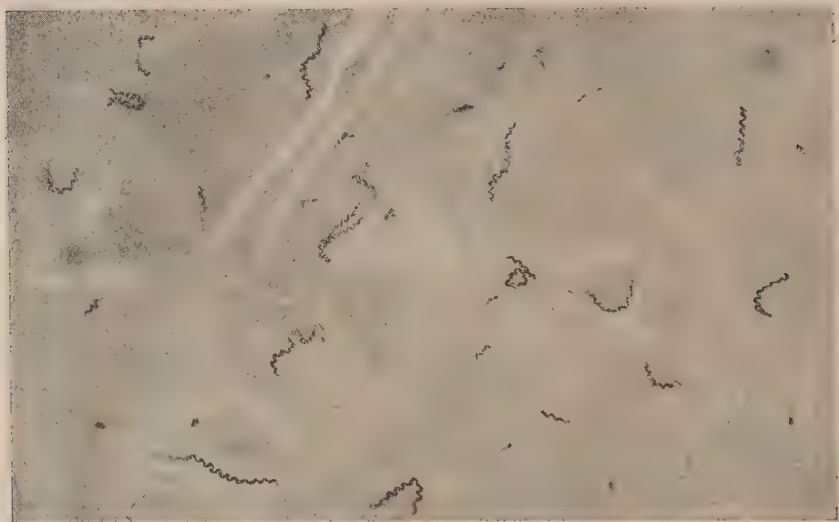


FIG. 3. — Obs. 7. — Lobule paracentral gauche. Destinée à montrer les spirochètes à l'immersion dans les espaces intercellulaires.

partie aussi par JAINEL ; il s'agit d'amas de spirochètes dont la forme générale est arrondie, ovalaire, en champignon, ainsi que des coupes en séries ont pu le montrer. Ils sont constitués par deux parties : un noyau central, d'aspect brunâtre, au niveau duquel les spirochètes sont irréguliers, d'aspect cassé, mal imprégnés, bruns, fins ; une couronne externe où ils sont bien formés et bien imprégnés. Ces formations sont très irrégulièrement distribuées, centrées en général par un vaisseau.

Les auteurs enfin ont insisté sur la distribution de type péri-vasculaire. Nous aurons à l'étudier à propos des rapports du spirochète avec les vaisseaux. Notons seulement ici leur importance.

La distribution, qu'elle soit diffuse ou en foyer, paraît, en effet, d'une façon générale, avoir des relations étroites avec les vaisseaux. COPPOLA (129), cependant, fait remarquer que la distribution en foyer n'est pas la plus fréquemment associée à la forme péri-vasculaire. Avec HAUPTMANN (57) on peut aussi discuter la signification des vaisseaux qui se trouvent dans les foyers de spirochètes et se demander s'ils ont joué un rôle d'apport et de dissémination des parasites, ou s'ils ne sont pas secondairement néoformés.

De toutes façons, à côté des types diffus et en foyer, prend place, d'un point de vue différent, le type péri-vasculaire.

II) LE SIÈGE DANS LES DIVERSES PARTIES DU SYSTÈME NERVEUX.

A) *Hémisphères cérébraux :*

I) *Le cortex cérébral.*

Nous étudierons successivement la localisation dans

diverses circonvolutions et les rapports avec les couches cellulaires du cortex.

1) Localisation dans les diverses circonvolutions.

a) Le lobe frontal est considéré par beaucoup comme un des sièges électifs. Pour notre part nous avons trouvé des parasites dans les trois circonvolutions frontales, la frontale ascendante, et au niveau du lobule para-central en assez grande quantité.

b) Le lobe orbitaire se rattache nettement au lobe frontal, et l'on a même pu envisager ses circonvolutions comme la continuation des trois circonvolutions frontales. On y retrouve d'ailleurs le tréponème avec une grande fréquence. Le gyrus rectus, continuation de la première frontale, a pu être considéré comme un siège électif pour le spirochète (55). Cet avis nous paraît tout à fait justifié et dans telles de nos observations, le parasite s'y trouvait avec la plus grande abondance.

c) Le lobe pariétal en est également un siège assez habituel, en particulier la pariétale ascendante ; et un certain nombre d'auteurs ont insisté sur la présence des foyers dans la zone rolandique : la zone motrice (107) paraît bien, en effet, être un des sièges les plus fréquents.

d) Le lobe temporal a été signalé comme une région habituellement envahie (69, 119) ; pour notre part, il nous est même apparu comme un des points d'élection, en particulier au niveau des 2° et 3° temporales et du pôle temporal.

e) Le lobe occipital est un région où les recherches ont été le plus souvent négatives (57, 69, 119) ; dans aucune de nos observations nous n'avons eu de résultats positifs à ce niveau.

f) Le lobe temporo-occipital a été également examiné, et des spirochètes retrouvés dans quelques cas au niveau du lobule de l'hyppocampe (107).

g) Le lobe de l'insula ne semble pas avoir été souvent exploré ; il n'y avait pas de raison, *a priori*, pour que cette région du cortex fût indemne. Nous avons, en effet, dans nos cas positifs, pu mettre en évidence des parasites à ce niveau, en assez petit nombre d'ailleurs, sauf dans notre observation n° 7, où ils étaient très abondants.

Tels sont les sièges les plus habituels du spirochète. En se plaçant à un point de vue un peu particulier, SMYTH (140) constate que la distribution élective se trouve dans le territoire de la cérébrale antérieure et de la cérébrale moyenne.

II) *Rapports avec les couches cellulaires du cortex.*

Le siège électif des parasites se trouve incontestablement au niveau des couches moyennes de l'écorce, couche des cellules pyramidales, 2°, 3° et 4° couches de BRODMAN, mais on peut les trouver rarement dans la couche superficielle. Nous avons eu bien plus souvent l'occasion d'en rencontrer un petit nombre dans les couches profondes et dans nombre de nos coupes ils s'y trouvaient souvent en assez grande quantité.

2) Les noyaux gris centraux.

Les spirochètes n'y sont ni aussi fréquents ni aussi abondants que dans le cortex ; néanmoins quelques auteurs en ont mis en évidence à leur niveau, JAHNEL surtout (69, 70) et PACHECO E SILVA (118).

Ces auteurs en ont trouvé une fois dans le noyau caudé,

dans le thalamus, plus souvent dans le noyau lenticulaire.

Nous les avons recherchés systématiquement et les avons observés :

— dans le noyau lenticulaire, assez abondants, au niveau du putamen, exceptionnellement dans le globus pallidus ;

— dans le noyau caudé assez nombreux.

Dans le thalamus nous n'en avons pas trouvé.

3) La substance blanche.

Elle ne contient pas habituellement de spirochètes, cependant NOGUCHI (59) en avait signalé à titre exceptionnel. JAINEL en avait vus quelques-uns dans les traînées blanches qui traversent le noyau lenticulaire, mais ce même auteur (73) a surtout montré l'existence, dans quelques cas, de foyers ressemblant par leur richesse à de véritables cultures, dans les zones péri-vasculaires, de la substance blanche immédiatement sous-jacente au cortex.

Ceci a été confirmé par AARS (35), COPPOLA (49), PACHECO E SILVA (118).

En dehors de ces faits, la substance blanche est remarquablement indemne de tout parasite.

4) Voies optiques.

Le spirochète a pu, exceptionnellement, être mis en évidence au niveau ou au voisinage immédiat des voies optiques. IGERSEIMER en a trouvé dans quelques rares cas ; de nombreuses autres recherches sont restées négatives. PACHECO E SILVA (119) en a également signalé ; nous n'avons pu en découvrir sur nos coupes.



FIG. 4. — Obs. 20. — Hémisphère cérébelleux. Spirochètes dans la couche molléculaire. Présence d'un spirochète court dans un capillaire.

Nous avons fait quelques recherches au niveau des nerfs craniens et de leurs noyaux ; nous avons examiné en particulier le II, le V, le VI et le VII sans réussir à mettre en évidence le spirochète.

De même, l'examen de plusieurs coupes, au niveau des noyaux bulbo-protubérantiels resta entièrement négatif.

Nous avons été guidés dans cette étude par espoir de trouver une explication anatomique de certains symptômes tels que la névrite optique, le tremblement des muscles péri-buccaux, les fibrillations de la langue. Ou nous avons insuffisamment cherché, ou il faut envisager d'autres interprétations.

5) Le cervelet.

Il paraît assez souvent envahi par le spirochète. En 1917, JAHNEL (67, 69), SIOLI (137), en 1928, PLAUT (125), en ont signalé dans plusieurs cas. La question a fait l'objet de la thèse de KREBSBACH (79) en 1919, qui donne 4 cas positifs sur 5. HAUPTMANN en 1919 (57), BEHR, en 1920 (37), PACHECO E SILVA, en 1926 (119), en trouvent à leur tour ; nous en avons nous-même décelé en petite quantité dans notre observation n° 20. Il nous a semblé en voir dans un capillaire (fig. n° 4) ; en général, ils sont assez peu nombreux et ne se présentent pas en foyer important ; leur siège le plus fréquent paraît être la couche moléculaire ; on les trouve irrégulièrement distribués en tous sens. (JAHNEL (67)), ou tous parallèles (79) ; c'est ce dernier aspect qu'il nous a été donné d'observer de façon très nette.

Nos parasites étaient isolés et adoptaient tous la disposition radiée de la couche moléculaire ; quelques-uns pourtant étaient dans des positions très variables et à des

hauteurs différentes de cette couche ; les spirochètes sont moins fréquents dans la couche des cellules de PURKINJE auxquelles on ne les a pas vus s'attaquer ; dans la couche des grains enfin, ils paraissent beaucoup plus rares, et nous n'en avons vus que très exceptionnellement. JAILNEL (67) en a observé au niveau du vermis où nous en avons également rencontré quelques-uns.

6) Protubérance.

PACHECO E SILVA (118) en a trouvé dans quelques cas de P. G. tabès ; nos recherches ont été négatives à ce niveau, malgré un assez grand nombre de coupes examinées dans nos 4 cas positifs.

7) Bulbe.

Le spirochète y paraît également exceptionnel. PACHECO E SILVA (118) en signale quelques rares cas. COPPOLA en a trouvé une fois dans la substance grise du plancher du 4^e ventricule. Nous en avons vu un, une seule fois, dans un amas de cellules (obs. n° 20). Nous avons pourtant cherché attentivement à ce niveau et nos recherches ont porté sur de nombreuses coupes étagées. Nous avons vu que notre but était d'étudier avec soin les noyaux des nerfs craniens correspondants.

8) Moelle.

Les spirochètes ont été trouvés dans des cas peu nombreux au niveau de la moelle, surtout chez les P. G. tabès. L'une de nos observations était précisément celle d'une association caractérisée des deux affections. Nous avons fait plusieurs séries de coupes de la moelle cervicale, surtout de la moelle lombaire, sans trouver de spirochète.

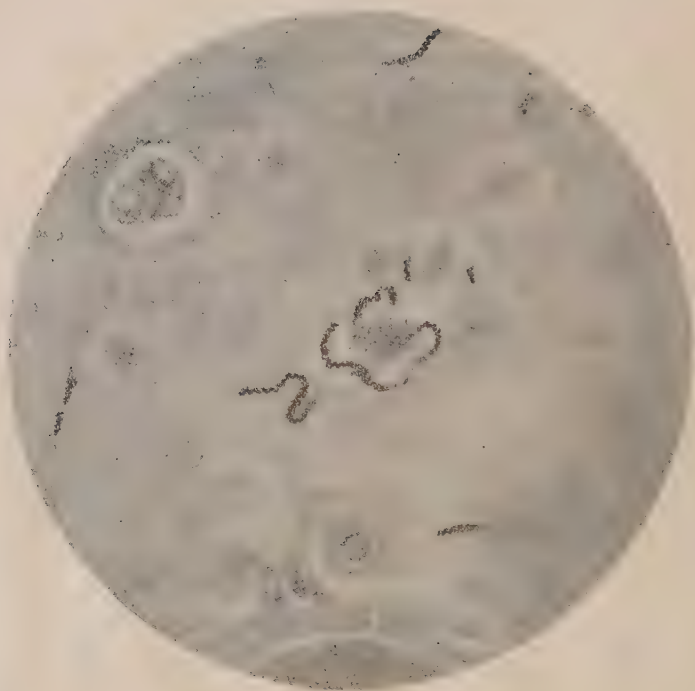


FIG. 5. — Obs. 18. — Pariétale ascendante. Plusieurs spirochètes entourent une cellule nerveuse. En variant la vis micrométrique on voyait nettement se dérouler les spirochètes entourant la cellule.

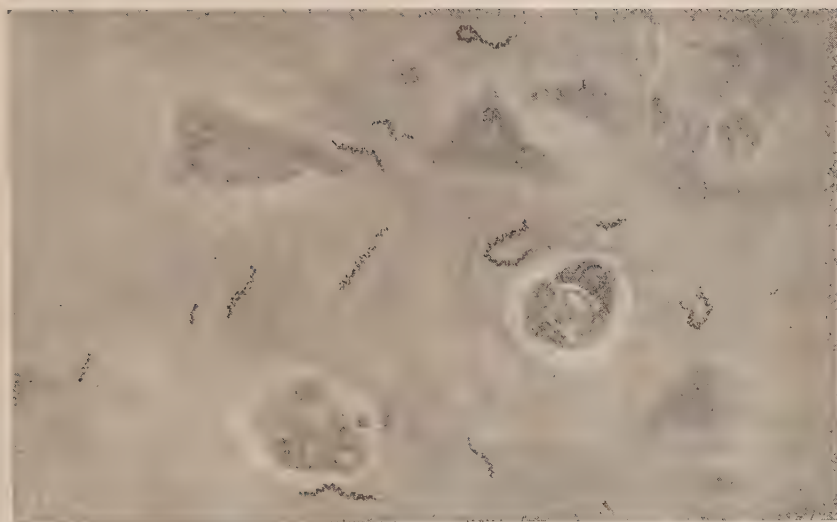


FIG. 6. — Obs. 18. — Frontale ascendante. Surcoloration au bleu de Unna. Montre les spirochètes entre les cellules et quelques rares plasmocytes auprès des vaisseaux.

9) Ganglions rachidiens.

Nous avons coloré plusieurs coupes au niveau du 2° ganglion lombaire droit d'un P. G. tabès, dont le cerveau contenait des spirochètes ; notre recherche dans ce ganglion a été vaine, comme elle l'avait été au niveau correspondant de la moelle.

III. — *Rapports avec les éléments constitutifs du système nerveux.*

I. *Rapports avec les cellules.*

1) *Avec les cellules nerveuses* (cellules ganglionnaires, cellules pyramidales).

Certains auteurs (41, 88) considèrent comme non habituelles, mais relativement assez fréquentes, les formes endo-cellulaires ; d'autres, au contraire, ne les admettent qu'à titre exceptionnel (35, 49, 57, 61, 90, 97, 109) ; d'autres enfin affirment n'en avoir jamais rencontré (42, 118).

Ce qui, par contre, paraît assez courant, ce sont les entassements péri-cellulaires de spirochètes (35, 41, 90, 118, 141, 137) que nous avons d'ailleurs maintes fois observés ; notre figure n° 5 montre un de ces aspects.

Nombreux sont les auteurs qui se sont attachés à préciser ces rapports ; nous avons également essayé de les étudier, et cela nous a permis de nous rendre compte des difficultés d'interprétation que l'on rencontre.

En premier lieu, il est à noter qu'une bonne technique d'imprégnation argentique doit être élective, et que bien la réussir consiste à obtenir l'imprégnation à peu près

isolée des spirochètes sur un fond jaune pâle. On a proposé diverses techniques mixtes qui consistent toutes en une première imprégnation argentique des spirochètes, suivie, en un deuxième temps, d'une coloration de fond par divers procédés.

Mais surtout, il est extrêmement difficile, le plus souvent, d'interpréter les aspects qui se présentent au microscope, et il faut se méfier beaucoup des superpositions d'images qui peuvent donner des illusions d'optique ; même prévenu, et prudent dans les interprétations, il est très difficile, dans bien des cas, d'être affirmatif, aussi la plus grande circonspection est-elle de rigueur.

Si l'on s'inspire de ces faits, il apparaît manifestement tout d'abord que, dans la très grande majorité des cas, les spirochètes sont extra-cellulaires.

Et si parfois on a pu voir des spirochètes dans les cellules pyramidales, c'est un fait qui reste exceptionnel.

2) Avec les cellules névrogliques.

Les rapports des spirochètes avec les cellules gliales semblent être importants, et le rôle de la névroglie, et plus particulièrement de la microglie dans le processus réactionnel, a fait l'objet de nombreuses recherches intéressantes.

Les spirochètes ont été vus autour (141) et dans les cellules de la névroglie (35, 63, 97, 89). JAHNEL et RAECKE les signalent dans les cellules en bâtonnets.

Les rapports avec les cellules microgliales ont été étudiés récemment. MARI (90) considère les spirochètes comme extra-cellulaires par rapport à toutes les cellules, alors que PACHECO-E SILVA (119) pense au contraire que les spirochètes peuvent se voir dans la microglie. Ce sont surtout les travaux de E. WINKER JUNIUS (144) qui



FIG. 7. — Obs. 18. — Pariétale ascendante. Montre la disposition concentrique des spirochètes autour d'un vaisseau.



FIG. 8. — Obs. 7. — 2° temporale. Présence de plusieurs spirochètes dans les parois vasculaires.

ont éclairé la question. Cet auteur rappelle l'extraordinaire prolifération de la microglie que l'on rencontre dans le cortex des P. G. et le rôle phagocytaire des cellules d'HORTEGA. Il donne de belles micro-photographies, montrant des spirochètes dans ces cellules. Ceux qui sont intra-cellulaires, sont souvent un peu altérés, épaissis, irréguliers. Enfin, les cellules microgliquës contiennent des débris argentophiles que l'on est tenté d'identifier à des débris de spirochètes, d'autant que l'auteur a pu identifier, parmi ces débris, des aspects en 8 en o qu'il croit être des restes de parasites. Il pense que la microglie joue, vis-à-vis du spirochète, son rôle phagocytaire de défense.

II. *Rapports avec les vaisseaux*

Si l'on en croit la plupart des auteurs, la distribution des spirochètes est étroitement liée à celle des vaisseaux. C'est bien souvent auprès des capillaires que se groupent les parasites, que ce soit une tendance dans les formes diffuses ou une véritable répartition, dans les formes en foyer.

La plupart des auteurs sont d'accord sur cette affinité pour les vaisseaux. Nous avons pu la constater dans nos coupes d'une façon générale. On a trouvé des spirochètes dans les parois vasculaires, certains croient même pouvoir préciser « en train de traverser cette paroi » (63) et plus particulièrement aux points de bifurcation des vaisseaux (118).

Nous avons eu l'occasion d'en voir dans les parois vasculaires, et l'une de ces images est reproduite dans la figure n° 8.

Dans quelques rares cas enfin, c'est à l'intérieur même

du vaisseau, dans sa lumière, dans le sang circulant, que le parasite a été surpris (90, 143). Notre figure 4 montre précisément un spirochète de petite taille qui, après un examen attentif et prolongé, nous est apparu comme réellement intra-vasculaire et même mêlé aux globules rouges, dont il semble bien épouser la forme. Cette figure est une fidèle reproduction de ce que nous avons vu.

Bien que l'affinité du spirochète pour les vaisseaux ne soit pas toujours évidente (42, 67, 107, 129, obs. pers.), d'une façon générale elle reste très nette. Ajoutons que c'est surtout auprès des petits vaisseaux que cela paraît vrai.

Un fait curieux est à remarquer, l'absence fréquente des lésions d'artérite, même lorsque la paroi paraît envahie par les parasites (57, 51, 101). Nous en avons été frappés au cours de nos examens. C'est pour cette raison que certains auteurs (57) ont pu se demander si les vaisseaux ne constituaient pas simplement un obstacle mécanique aux migrations parasitaires ; on a de même insisté sur la possibilité de vaisseaux de néo-formation, apparus secondairement dans les foyers d'infection (57).

Les Méninges.

La méningite, *a priori*, représentait un élément capital par son évidence même. Il est pourtant exceptionnel d'y trouver des spirochètes. Quelques auteurs ont pu en mettre en évidence dans quelques rares cas et, en général en petit nombre (69, 87, 118, 119, 129). Les examens portaient, le plus souvent, sur la pie-mère. Au niveau des plexus choroïdes, ils furent négatifs (51).

On tend à considérer actuellement la méningite comme un phénomène secondaire ; dans la P. G., les lésions mé-

ningées ne sont que le témoin de l'encéphalite (SÉZARY) (184).

IV. — *Rapports avec les lésions histologiques.*

A) *Aperçu anatomo-pathologique.*

L'étude anatomo-pathologique n'est pas le but de notre travail, nous l'avons même systématiquement écartée à dessein.

Nous voudrions pourtant rappeler en quelques mots les caractéristiques des lésions de la P. G. (86).

1) *Lésions du cortex.*

Les lésions prédominantes sur l'écorce grise comprennent :

1) d'une part :

— une infiltration péri-vasculaire du type lymphocytaire et plasmocytaire avec hypervascularisation (fig. 9).

— une altération plus ou moins profonde des cellules nerveuses pouvant aller jusqu'à leur disparition, d'où l'aspect de véritable désert cellulaire.

Cette altération porte également sur le réseau fibrillaire cortical, et les fibres myéliniques.

2) d'autre part, une réaction névroglique plus ou moins intense, avec proliférations microgliales abondantes.

Les lésions, suivant les cas, s'orienteront soit vers un type atrophique, soit vers un type infiltratif.

Des lésions ultérieures plus discrètes peuvent atteindre les noyaux gris centraux et le cervelet. Elles restent exceptionnelles dans les autres parties du système nerveux.

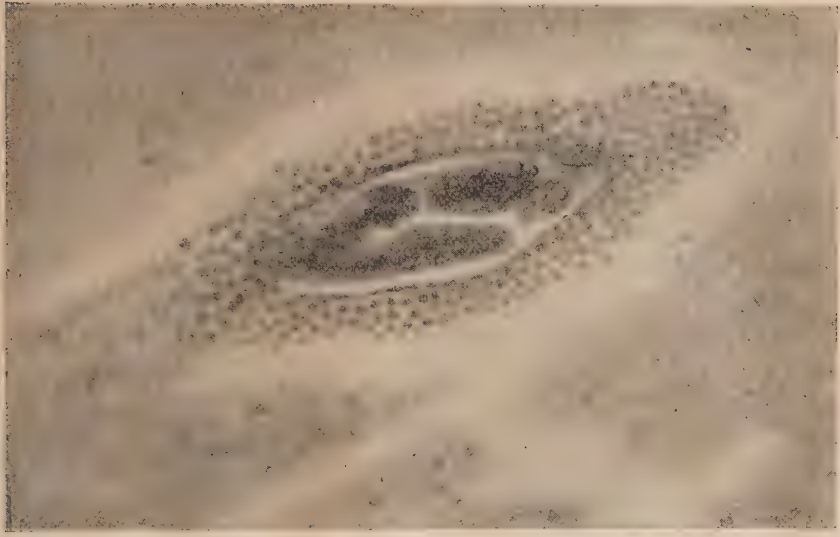


FIG. 9. — Obs. 18. — Pôle temporal. — Infiltration périvasculaire importante. Absence de spirochètes dans l'infiltrat et le tissu environnant.

Au niveau des méninges : infiltration lymphocytaire et plasmocytaire. Contrairement à l'avis exprimé par RAECKE et nombre d'autres auteurs, NISSL (105) estime, que l'infiltration péri-vasculaire, n'est pas l'unique expression d'un état infectieux ; il y a là un mode de réaction d'un ordre tout à fait général, et qui dépasse largement la simple notion d'infection.

B) *Rapports des spirochètes et des lésions.*

On ne peut manquer d'être quelque peu surpris par l'opposition qui existe dans certains cas entre l'envahissement parfois considérable des spirochètes, et l'importance souvent minime des lésions histologiques.

On peut retrouver l'infiltration péri-vasculaire à lymphocytes et à plasmocytes, mais elle est souvent discrète.

Un certain nombre d'auteurs les ont décrits (90, 138) dans ces infiltrats, et même dans les plasmazellen (89) cela reste exceptionnel, et il faut bien plus insister sur la rareté de ces rapports (57, 127, 129, 138). Dans nos examens personnels, nous n'avons jamais vu de spirochètes dans l'infiltrat péri-vasculaire. Nous ajouterons même que la présence des parasites, tout près des vaisseaux, ne se constate qu'en l'absence de cet infiltrat. Celui-ci, lorsqu'il existe, semble repousser autour de lui la zone cérébrale riche en spirochètes, et la maintenir à distance.

Essayant d'établir un parallélisme entre les caractères des lésions et la présence des spirochètes, PACHECO E SILVA (116) croyait avoir remarqué l'abondance des parasites dans les cas de lésions dégénératives intenses, leur rareté ou même leur absence en cas de lésion infiltrative. Il ne semble pas qu'il ait persisté dans cette hypothèse ; en tous cas, il est difficile d'établir une règle. Certaines

circonvolutions très atrophiées, ne contenaient pas de spirochètes, d'autres au contraire en présentaient une très grande quantité ; de même dans les formes infiltratives aiguës, l'absence ou la rareté des parasites peut également se rencontrer.

On a voulu faire de la P. G. une spirillose évoluant par poussées avec des foyers de spirochètes se déplaçant et laissant derrière eux d'importantes lésions (59, 68, 101), parfois causes d'ictus (39, 40) ; ce n'est qu'une hypothèse qui ne satisfait pas complètement.

Que cela tienne au spirochète ou au tissu nerveux, il reste curieux de voir une pareille infiltration parasitaire avec aussi peu de lésions parfois, aussi peu de réactions de défense ; peut-être l'explication de ce phénomène donnerait-elle la clé du difficile problème de la P. G. qui, malgré tout, n'est pas encore complètement résolu.

ÉTUDE CRITIQUE

I) S'AGIT-IL BIEN DE SPIROCHÈTES ?

Les techniques à l'argent peuvent être utilisées pour imprégner les fibrilles nerveuses et les formations névrogliales. Certains aspects ondulés pourraient prêter à confusion ; on doit, en tous cas, se mettre en garde contre de semblables erreurs ; nous devons donc envisager les éléments qui permettent de diagnostiquer, à coup sûr, les spirochètes.

Les neuro-fibrilles ne constituent qu'une cause d'erreur, en réalité assez facile à éviter. Les premières techniques, non électives, rendaient surtout la lecture des coupes difficile par la coloration simultanée des neuro-fibrilles. Celle-ci reste encore possible avec la technique que nous avons employée quand le temps de passage dans le nitrate d'urane, a été insuffisant. En fait, même dans ces cas, les neuro-fibrilles sont en général, par rapport aux spirochètes, de teinte pâle, brun-clair, elles sont épaisses, à ondulations bien plus étalées et aplaties, de taille très variable et en règle, très longues, pouvant être suivies dans tout le champ microscopique et souvent au delà, en faisant varier la vis micrométrique.

Sur la figure n° 7 on voit simultanément des spirochètes et une neuro-fibrille ; la différence est nette malgré l'absence de coloration.

En ce qui concerne le névroglie, un certain nombre de ces caractères différentiels restent vrais, en particulier

l'inégalité des ondulations, l'irrégularité dans la forme et dans la taille. Le système névroglique, d'ailleurs, ne se colore bien que par des techniques précises et rigoureuses.

Les spirochètes enfin, donnent l'impression nette d'être étrangers aux tissus.

D'une façon générale, pour une imprégnation donnée, on ne trouve le spirochète que dans un certain nombre de cas, toujours les mêmes, et on le retrouve chaque fois. Quand une coupe n'en contient pas, les coupes immédiatement voisines n'en présentent pas non plus avec de nouvelles préparations. Si l'exception à cette règle peut exister, on en retrouve facilement l'explication : cerveau très pauvre en spirochètes, distribution en foyers. A ces exceptions près, on peut donc dire que lorsque les recherches sont négatives, elles le restent ; il n'en saurait être ainsi au cas où névroglie ou neuro-fibrilles seraient en cause.

D'ailleurs, on ne peut pas discuter la réalité du spirochète puisqu'on a pu le constater à l'état vivant à l'ultramicroscope, et même le cultiver.

II) LES SPIROCHÈTES SONT-ILS PATHOGÈNES ?

Nous avons rapporté les nombreuses recherches expérimentales auxquelles a donné lieu cette question. Nous avons pu remarquer aussi qu'elles étaient assez souvent contradictoires.

A la lecture de ces travaux, on ne peut manquer d'être impressionné par un fait curieux : parmi les premières recherches consécutives à la découverte de NOGUCHI, on note un assez grand nombre d'inoculations positives. Elles ont été faites principalement sur le lapin : avec la sub-

stance cérébrale (NOGUCHI (109, 213) et BERGER (187), NICHOLS (211) WILE UDO et de KRNIFF² (218)) ; avec le sang (GRAVES (191, 192), LEVADITI, DANULESCO et MARIE (201)) ; avec liquide céphalo-rachidien (MARI-NESCO et MINÉA (209) puis WILE UDO (219)).

Plus tard, au contraire, à part un résultat positif de JAHNEL en 1922 (194), toutes les tentatives restent négatives. Parmi celles-ci on peut relever des recherches remarquablement précises et sur un matériel souvent très important. Les inoculations sont faites sur les lapins, les singes et les souris : NICOLAU et GUIRAUD (212) inoculent la substance cérébrale de 11 P. G., LEVADITI, MARIE et LÉPINE (199) après ponction sur le vivant de 6 P. G. inoculent 19 lapins et 2 macaques. BESSEMANS et DE POTTER (188) avec le liquide céphalo-rachidien et le sang de 12 P. G. inoculés à 24 lapins, n'obtiennent aucune lésion, le B. W. reste négatif, pas d'immunité à la syphilis. Avec la substance cérébrale de 3 P. G., prélevée pour l'un sur le vivant, pour les deux autres aussitôt après la mort, aucun résultat n'est obtenu, ni directement ni après transfert d'organe. Tout ceci à la suite de 7 ou 8 mois d'études et d'attente.

Les importants travaux de FORSTER méritent une place à part. Ses tentatives d'inoculation ont été négatives dès 1913 et 1914 avec la substance cérébrale de 53 P. G. inoculée à 60 lapins et 13 singes. Dans de nombreux cas il avait pu vérifier à l'ultra-microscope la présence de spirochètes dans le matériel d'inoculation. En 1928, nouveaux essais infructueux avec la substance cérébrale de 59 P. G. dont 37 présentaient des spirochètes à l'ultra-microscope. Ces inoculations sont encore faites à des lapins et à des singes ; une inoculation témoin de syphilis à un singe est parfaitement positive ; des essais de

passage sur souris, suivis d'inoculation d'organes à 31 lapins, sont encore négatifs.

En résumé : un lot d'inoculations habituellement positives de 1913 à 1917, une importante série de recherches négatives depuis 1928, des essais toujours infructueux de FORSTER.

Or, si ARTZ et KERL (186) décrivent pour la première fois le spirochète cuniculi dès 1914, c'est en 1920-1921 seulement, que l'étude en est reprise par ARTZ et KERL eux-mêmes, JACOBSTHAL (193), SCHERESCHESKY (216), KLARENBECK (196) et en 1923 par LEVADITI et MARIE qui apportent leur contribution à cette étude (204). Ces travaux ont mis en évidence une remarquable analogie morphologique entre le spirochète cuniculi et le tréponème pâle. Ces deux parasites se distinguent seulement par leurs caractères biologiques. Toujours en le comparant au tréponème pâle, on pourrait tenir sensiblement le même langage pour le spirochète du P. G. qui se montre donc encore plus difficile à distinguer de celui des lapins. Ceci rend encore moins aisée l'interprétation des recherches chez ces animaux. La spirochétose spontanée des lapins ne saurait être tenue pour exceptionnelle si l'on se rapporte aux recherches d'ARTZ et KERL qui, sur un matériel d'étude de 800 de ces animaux, en ont trouvé 30 % infectés. Cette proportion est nettement supérieure à celle des inoculations positives obtenues.

A l'origine, en tout cas, on ne connaissait pas les quelques petites différences entre les deux spirochètes ; on peut fort bien supposer que, ne se méfiant pas, ou insuffisamment, on risquait de se tromper. Ces faits sont vraiment impressionnants. Ils n'ont certes pas une valeur absolue et LEVADITI et MARIE (204) croient que toutes

les déductions concernant le tréponème neurotrope restent vraies.

Ce que l'on peut affirmer, en tous cas, c'est que la virulence du spirochète du P. G. est très atténuée ; c'est d'ailleurs la conclusion à laquelle se rallient tous les auteurs.

Ces études mériteraient donc d'être à nouveau patiemment reprises ; cela serait également très utile pour acquérir la certitude de l'identité du spirochète du P. G. et du tréponème pâle.

III) LE SPIROCHÈTE DE LA P. G. EST-IL LE TRÉPONÈME PÂLE DE SHAUDIN ?

Etant donnée la façon dont le problème a été posé à l'origine, cette question n'est pas, immédiatement, et *a priori*, résolue. Supposons que l'examen systématique, par divers procédés de coloration et d'imprégnation des cerveaux de telle maladie du système nerveux, a étiologie inconnue, mette en évidence l'existence de spirochètes ; le premier objet des recherches ultérieures, consisterait à essayer de l'identifier en précisant avec certitude s'il s'agit d'un parasite déjà connu ou d'un nouvel agent infectieux ; cette marche logique indispensable, n'a pas toujours été suivie avec rigueur quant à la P. G. Il était d'ailleurs bien difficile qu'il en fut autrement. En effet, depuis fort longtemps, l'étiologie de l'affection était discutée, l'origine syphilitique acceptée par de nombreux auteurs. Aucune preuve certaine ne pouvait être apportée. La découverte de SHAUDIN fut le signal de la recherche du tréponème pâle dans le cerveau des paralytiques. Lorsque NOGUCHI trouva des spirochètes, per-

sonne ne douta de leur nature. Sans avoir l'intention de la nier, nous voudrions essayer de savoir si nous avons le droit de l'affirmer avec une certitude absolue. Dans ce but, nous envisagerons successivement les données morphologiques, expérimentales ou biologiques, les statistiques.

1) Les caractères morphologiques du spirochète du P. G. permettent-ils d'établir cette identification ?

Par la plupart de leurs caractères, les deux spirochètes sont tout à fait semblables. Reportons-nous aux caractères principaux que donnent SHAUDIN et HOFFMANN du tréponème pâle : très mobile, avec des mouvements de vrille et des mouvements ondulatoires, long de 4 à 14 μ , étroit de 1/4 de μ , étalé aux extrémités, présentant 4 à 14 spires profondes et serrées, légèrement ondulées. Ce sont certes de semblables caractères que présentent les spirochètes types dans le cerveau des P. G. Quant aux formes atypiques, on retrouve encore des aspects analogues. Les formes que nous donnent, pour le tréponème pâle, des auteurs comme JACQUET et SÉZARY (64), SÉZARY (133, 134), LEVADITI, SCHOEN et SANCHIS BAYARI (85), pour en citer quelques-uns dont nous avons recueilli les publications, sont également celles que l'on rencontre dans le cortex de certains P. G. Morphologiquement donc, indiscutable ressemblance, mais n'oublions pas que le spirochète cuniculi est, lui aussi, tout à fait comparable.

2) L'étude expérimentale. Les caractères biologiques.

Quant à la morphologie, l'analogie existante ne peut être une preuve formelle d'identité puisqu'un parasite différent peut se présenter sous un aspect semblable.

Quant aux caractères biologiques, la difficulté d'interprétation est exactement inverse. En effet, il existe des différences biologiques très importantes entre le spirochète du P. G. et le tréponème pâle, mais on ne saurait en tirer argument contre leur identité, car c'est un fait bien établi que la possibilité de variation des caractères biologiques avec les conditions extérieures, le milieu nutritif.

Nous nous demandons pourtant si ce n'est pas dans cet ordre d'idées qu'il serait intéressant de pousser les recherches ; ne pourrait-on pas obtenir, par des transferts successifs dans des conditions et des milieux donnés, un retour du spirochète biologiquement modifié de la P. G. au tréponème pâle initial de la syphilis habituelle. C'est d'ailleurs là un domaine où nous nous aventurons sans doute imprudemment et ce n'est qu'une hypothèse. Mais n'apporterait-on pas la meilleure des preuves si l'on arrivait ainsi en partant du parasite de la P. G. à obtenir par inoculation à l'homme, le développement d'un chancre typique dans les délais normaux.

Il reste de tout cela une grande présomption en faveur de l'identité entre le spirochète de la P. G. et le tréponème pâle ; elle ne peut, en tout cas, être acceptée comme une certitude.

3) Un autre ordre d'études pourrait apporter une preuve qui, d'ailleurs, ne serait pas non plus absolue : des statistiques ; mais il faudrait les établir d'une façon très rigoureuse et sur un très grand nombre de cas. Il nous semble qu'on pourrait opérer de la façon suivante : recueillir le plus grand nombre possible d'observations de chancres syphilitiques caractéristiques avec constatation du spirochète à l'ultra-microscope et remontant entre 10 et 20 ans

par exemple. Compter parmi ces malades combien sont devenus P. G.

Par ailleurs, dénombrer les P. G. chez lesquels cette preuve initiale formelle est retrouvée. Enfin, faire ces deux statistiques à propos d'affections ne présentant certainement aucun rapport avec la syphilis, par exemple chercher combien de fois on peut mettre en évidence la scarlatine chez des sujets ayant eu un chancre et d'autre part, le chancre syphilitique dans les antécédents de scarlatineux adultes. Ce serait un travail de patience, mais il serait susceptible d'apporter de précieux enseignements.

IV) EST-CE UNE RACE PARTICULIÈRE DE TRÉPONÈME ?

Si l'on admet qu'il s'agit bien de tréponème pâle, il est incontestable qu'il présente d'importantes modifications biologiques. Celles-ci peuvent être primitives, et, dans ce cas, il s'agirait d'une race spéciale de parasite. C'est la théorie que soutient LEVADITI qui admet l'existence, à côté du virus dermatrope de la syphilis habituelle, d'un virus neurotrope qui provoquerait la P. G. et le tabès. Il aurait en outre pour caractéristique, de ne donner qu'un minimum de symptômes cutanés, ce qui expliquerait que le chancre initial passe si souvent inaperçu et ne peut être facilement retrouvé dans les antécédents des P. G. Ces deux races de virus peuvent être associées.

Pour beaucoup d'auteurs, d'ailleurs, les caractères particuliers du spirochète de la P. G. sont simplement acquis, en relation avec les conditions spéciales de nutrition qu'ils trouvent dans le parenchyme nerveux. Nous avons tenu à indiquer ces deux points de vue, il n'était pas dans nos intentions de les étudier.

V) FRÉQUENCE DES RÉSULTATS POSITIFS. — LES CAS NÉGATIFS

On ne trouve pas le spirochète dans tous les cerveaux de P. G. NOGUCHI, la première fois, en décelait dans 12 cas sur 70 (106), puis, complétant ces recherches, dans 48 sur 200 (107). Les confirmations ne portent ensuite que sur un nombre de cas positifs proportionnellement infime, 1 sur 26 avec MARINESCO et MINÉA (97), 2 sur 24 (81) puis 3 sur 32 (84) pour LEVADITI et MARRIE. Ces derniers, peu après, ont trouvé les tréponèmes de façon constante dans 6 cas de P. G. morts en ictus (82). Dès 1917, SIOLI (137) en trouve dans 50 % des cas, HERMEL (61), en 1919, dans 80 %, COPPOLA (49), en 1921, apporte 13 examens positifs sur 19 cerveaux. PACHECO E SILVA (116), en 1924, a 6 cas positifs sur 9 : en 1917, BIELETZKY (38), 75 %, AARS (35), 9 sur 30 ; en 1928, SMITH (140), dans 72 %. AARS, lors de son travail, estime à 50 % la moyenne des cas positifs apportés par les différents auteurs. Si l'on essaie de se rendre compte du nombre de cerveaux contenant des parasites qui ont été examinés, ce sont plusieurs centaines de cas que l'on retrouve aisément. Personnellement, nous n'avons pu déceler le spirochète que dans 4 cas sur 20 que nous avons examinés.

VI) QUELLE EST LA CAUSE DE L'INCONSTANCE DES RÉSULTATS ?

Deux éventualités doivent être envisagées : ou ce n'est qu'une question de technique, ou il y a réellement une différence entre les cas positifs et les cas négatifs.

1) Ce peut être une simple question de technique ; on conçoit aisément que les résultats positifs aient seuls une valeur absolue. La technique présente certainement une importance capitale, car elle est délicate et il suffit de peu de choses pour la troubler.

Le propre des imprégnations à l'argent est en effet leur extrême maniabilité : tel changement minime dans les proportions et les temps, suffit à donner la coloration élective de tel ou tel élément. Cette faculté étonnante et remarquable comporte la nécessité d'une technique rigoureuse, si l'on veut obtenir, à coup sûr, les résultats recherchés.

Dès 1918, JAHNEL (72) pensait que les cas négatifs provenaient de recherches insuffisantes. NOGUCHI a dû-il pas examiner en vain presque tout son matériel, avant de trouver son premier spirochète ? Ceci l'incita à revoir toutes ses coupes, et lui permit d'en déceler dans 12 cas sur 70.

Les techniques de JAHNEL ont constitué un progrès considérable et de nombreuses recherches modernes, dont celles de leur auteur, leur sont dues.

Cependant, elles n'ont tout d'abord donné à PACHECO E SILVA et à COPPOLA, que des résultats négatifs. Ce n'est qu'en les reprenant et en leur apportant quelques petites modifications qu'ils ont pu trouver le spirochète dans un grand nombre de leurs cerveaux.

Le pourcentage des résultats dépend, en partie, de la technique employée. C'est ainsi que la plupart des auteurs qui ont fait des études comparatives jusqu'à ces dernières années, ont donné la préférence à la technique de JAHNEL avec laquelle leurs résultats positifs ont été nombreux.

Devant la fréquence croissante des résultats positifs,

allant de pair avec l'amélioration des techniques, on ne peut manquer de leur attribuer une valeur capitale, ce qui d'ailleurs est tout à fait logique. On est tenté d'en conclure que l'on s'achemine ainsi vers la mise en évidence constante du spirochète.

Cela pourtant n'est pas certain, et jamais, sur un nombre important de cerveaux, pendant ces dernières années, les techniciens les plus habiles n'ont pu atteindre un pourcentage supérieur à 75 ou 80 %, ce qui est d'ailleurs déjà impressionnant.

Nous avons eu, pour notre part, l'occasion de faire des remarques qui nous ont paru présenter quelque intérêt. Lorsque nous eûmes examiné une quinzaine de cerveaux, 3 d'entre eux contenaient des spirochètes.

De nouvelles préparations furent faites dans les mêmes zones ou dans des régions encore inexplorées. De longues heures d'examen patient et méthodique ne firent que confirmer les premiers examens.

Lorsque nous avons trouvé des spirochètes, une technique, même accélérée, nous en montrait toujours après un examen rapide ; lorsque nous n'en avions pas décelés, aucune nouvelle technique, même rigoureuse, aucun examen microscopique, même prolongé, n'apportaient de modification. Ajoutons que nous sommes toujours resté fidèle à la règle indispensable que nous nous étions imposée, d'avoir à chaque technique une coupe témoin, contenant des spirochètes. Au début de nos recherches, nous avons utilisé, pour mettre au point notre technique, puis pour servir de témoin à chacune de nos préparations, un fragment de cerveau très riche en spirochètes que nous devons à l'obligeance de M. I. BERTRAND. Le fragment en question lui avait été envoyé d'Allemagne par M. STEINER.

La qualité de l'imprégnation de notre témoin n'avait pas toujours été parfaite, mais nous avait toujours permis une facile reconnaissance du parasite. Tout ceci nous incitait à penser que lorsqu'il y avait des spirochètes, on les trouvait à coup sûr avec un minimum de soins, et qu'au contraire, la plus grande application ne pouvait en déceler dans les cas négatifs d'emblée. Quelques difficultés instructives nous ont depuis rendu plus circonspect. En effet, le dernier cerveau que nous avons examiné (observation VII) nous a donné de grandes difficultés d'imprégnation, et nos premières séries de coupes étaient peu utilisables. Et cela malgré une rigoureuse application de la technique de STEINER. Sur la plupart des coupes, les spirochètes ne se voyaient que très mal ; sur quelques-unes, ils n'étaient pas imprégnés. Des techniques ultérieures nous ont montré en réalité qu'ils étaient extraordinairement nombreux. Fait remarquable, la coupe témoin était chaque fois parfaitement réussie. On est donc bien obligé de conclure que les cerveaux ne possèdent pas tous les mêmes conditions de colorabilité, et que pour une technique donnée, des pièces différentes, imprégnées simultanément, peuvent donner quelquefois des résultats différents. Nous nous sommes demandé la raison de cette irrégularité des résultats. La fixation doit avoir une grande importance. Dans ce cerveau difficile à imprégner, nos résultats sont devenus infiniment meilleurs après un séjour de nos coupes dans une solution à 10 % de formol chimiquement pur. Nous ne pensons pas qu'il y ait eu là une simple coïncidence, car elle s'est répétée.

En conclusion, on ne saurait trop insister sur l'importance de la technique et sur la possibilité d'un manque d'imprégnation des spirochètes, même nombreux, et cela malgré une technique rigoureuse.

Il est probable enfin, que le formolage a son importance. On a insisté sur la valeur de sa précocité après la mort (55) ; dans nos observations, il a toujours été fait précocément, et dans les mêmes conditions ; (il est régulier et systématique à la Salpêtrière). La qualité du formol paraît jouer aussi son rôle.

2) Il peut y avoir une réelle différence entre les cas positifs et les cas négatifs.

a) soit qu'il y ait des spirochètes, mais qu'on ne les trouve pas, et ceci peut être dû :

— à leur rareté ;

— à un mode de distribution en foyers. On sait qu'habituellement, les zones électives sont situées dans la moitié antérieure du cerveau, et plus spécialement dans la région motrice, au niveau de la 2^e frontale dans le gyrus rectus. Nous y ajouterons volontiers le lobe temporal, car c'est un des points où nous en avons le plus trouvé. Même dans ces régions, ils peuvent évidemment être en dehors des coupes étudiées ; rien ne nous prouve enfin qu'ils ne puissent être ailleurs ;

b) soit que les spirochètes aient disparu à la suite d'un traitement, cette question sera étudiée longuement.

c) soit qu'il y ait des parasites sous une forme que nous ne connaissons pas, et ne trouvons pas.

La question du cycle des spirochètes a fait l'objet de nombreux travaux. Parmi les diverses phases de ce cycle, les formes granuleuses tiennent une place importante, mais nous n'avons pas eu la possibilité de les soupçonner à l'état isolé dans les cas qui nous ont paru indemnes.

Quant à la forme filtrante, vraisemblable, certes, mais hypothétique, il nous est difficile d'en juger. Il n'est pas

impossible qu'il y ait des périodes de la maladie, des formes cliniques dans lesquelles le spirochète soit à l'état invisible ; rien ne permet, ni de l'affirmer, ni de l'infirmer.

d) soit qu'il n'y en ait jamais eu, que cela tienne à une erreur de diagnostic ou que l'on doit accepter, avec un certain nombre d'auteurs, la théorie d'un syndrome paralytique, relevant de causes multiples, parmi lesquelles la syphilis, théorie dont KLIPPEL s'est fait un ardent défenseur.

Pour essayer d'étudier cette question difficile, on est tenté de chercher des caractères communs aux cas positifs, d'une part, et aux cas négatifs, d'autre part ; ou bien, à l'inverse, des différences entre les deux séries de cas. Nous n'avons rien remarqué d'intéressant à ce sujet, ni dans les traitements subis, ni dans l'âge du malade ou la période de la maladie.

VII) LE SPIROCHÈTE ET LES LÉSIONS. — ROLE ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

La correspondance entre les lésions anatomiques et la présence des spirochètes n'est pas régulière ; dans telle zone dont l'architecture est profondément modifiée et qui présente des lésions très importantes, il n'y a pas de spirochètes ; dans telle autre région au contraire, où les parasites paraissent extraordinairement nombreux, les lésions sont réduites au minimum.

Le degré de l'infiltration péri-vasculaire n'a pas de rapport précis avec la présence et l'abondance des parasites, il nous a même semblé que le plus grand nombre de spirochètes se trouvait auprès des vaisseaux indemnes

de toute infiltration ; aussi a-t-on pu supposer qu'ils n'étaient qu'un obstacle mécanique sur la route de l'infection microbienne.

De nombreux auteurs ont déjà été surpris de l'absence fréquente de lésions d'artérite au niveau des vaisseaux et de la paroi, envahie par les germes.

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer ces faits :

— absence d'action directe à proprement parler, mais intoxication générale concomitante (HOCHÉ) (174, 175).

— évolution par poussées avec migration des parasites qui passent à une zone encore saine où on peut les retrouver cependant que les lésions s'organisent dans les territoires maintenant abandonnés.

— notion d'un milieu très spécial, le tissu nerveux dans lequel se développe l'infection.

Tout ceci n'est pas très satisfaisant, et il n'en reste pas moins qu'il est en dehors des règles habituelles de la pathologie générale, de voir un tissu envahi par une quantité prodigieuse de germes et de le voir réagir aussi peu contre un pareil envahissement. Ce n'est pas sur le compte des spirochètes que peut être mise une telle particularité, si l'on songe aux modifications histo-pathologiques qui l'accompagnent dans ses autres manifestations (syphilis primaire, secondaire, tertiaire, héréditaire).

La part du tissu nerveux constituant un milieu nutritif très particulier, paraît jouer un rôle plus important dans le déterminisme de ces anomalies.

Néanmoins, à ce point de vue, tout se passerait donc comme si brusquement le tissu nerveux était dans un état d'anergie, d'indifférence, qui en fasse un véritable milieu de culture pour le spirochète.

Il serait intéressant, à ce sujet, d'essayer de faire des cultures de tréponème pâle authentique sur des tissus cérébraux de provenance diverse (sujet sain, syphilitique ancien, sujet présentant des troubles des réactions humorales, etc.).

Certains auteurs ont supposé que l'apparition et le développement de la P. G. étaient dus à la rupture de la barrière névroglique par le parasite, jusque-là en état d'attente dans le tissu conjonctivo-vasculaire. Mais quelle serait la cause de cette rupture, quels seraient l'état et le siège du spirochète jusqu'à cette période ?

La voie d'apport sanguine est celle qui a paru la plus logique, et que la plupart des auteurs ont acceptée. Certains ont envisagé une voie méningée qui, d'ailleurs, a semblé peu vraisemblable ; en effet, ces spirochètes sont exceptionnels dans les méninges, les couches superficielles de l'écorce sont les moins riches en spirochètes ; enfin, les noyaux gris centraux contiennent aussi des spirochètes qui n'ont pu y parvenir par voie méningée. Pour certains auteurs enfin, la voie d'apport pourrait être lymphatique (PULIDO VALENTE).

S'appuyant sur ces faits et sur l'inconstance des recherches du spirochète, sur la difficulté de mettre en évidence de façon certaine des antécédents syphilitiques chez les P. G., sur l'absence de spécialité reconnue du B. W., sur l'inefficacité du traitement anti-syphilitique, on a proposé, avec MARCHAND, l'hypothèse d'une association microbienne, comme il en existe de nombreux exemples. La P. G. serait alors une maladie infectieuse due à un germe inconnu, peut-être un virus filtrant, se greffant volontiers sur un terrain syphilitique ancien.

On pourrait ainsi envisager cet agent infectieux hypothétique, s'attaquant à un terrain particulièrement réce,

tif, provoquant une brusque défaillance des moyens de défense de l'organisme et du tissu cérébral, une manière d'anergie locale, qui permettrait au spirochète, lorsqu'il est présent, de se développer dans un milieu dont les conditions de nutrition lui sont devenues brusquement favorables, à la façon d'un véritable milieu de culture.

Voilà qui pourrait évidemment expliquer l'abondance extraordinaire de certains foyers de spirochètes, l'absence de rapports réguliers avec des lésions qui ne lui seraient pas dues, l'inconstance aussi des parasites.

Mais ne pourrait-on étudier les possibilités de culture du tréponème pâle sur la substance cérébrale du P. G. ?

Tout ceci n'est d'ailleurs qu'hypothèse et spéculations de l'esprit, et demanderait à être démontré. Cependant, il ne faut pas oublier combien de fois déjà ont été décrits consciencieusement, et de très bonne foi, les multiples germes qui avaient été réellement constatés, mais n'avaient pas de relation de cause à effet avec la maladie envisagée. La coqueluche, les oreillons, le cancer, sont d'évidents exemples de ces erreurs d'interprétation.

VIII) ESSAI D'INTERPRÉTATION PARASITO-CLINIQUE

Nous aurions voulu essayer d'établir un parallèle entre les symptômes cliniques et la topographie des spirochètes. Nous nous étions demandé s'il ne serait pas possible même, de pousser plus avant ce parallèle, et de tenter d'établir s'il existe des relations entre cette distribution et les symptômes mentaux. Nos observations et celles de différents auteurs ne nous ont apporté qu'une assez pauvre documentation.

Il serait indispensable, dans ce domaine, d'étudier un

nombre important d'observations anatomo-cliniques, et de pouvoir le faire avec une grande minutie, tant du point de vue histo-parasitologique que du point de vue symptomatique. Un certain nombre de faits cependant sont à retenir.

Les spirochètes ont déjà été signalés particulièrement, dans un certain nombre de circonstances cliniques.

Les cerveaux de P. G. morts en ictus ont été spécialement étudiés, et la plupart des auteurs ont insisté sur la fréquence avec laquelle ils y trouvaient des spirochètes et en grande abondance (59, 70, 72, 84, 91, 127). Les parasites ont été rencontrés en foyer isolé, en rapport avec les symptômes de localisation clinique observés (45).

On a signalé leur présence fréquente dans la mégalo-manie (140), les états délirants (140), la confusion mentale (51), les états de marasme (39). Ils sont nombreux dans les formes subaiguës et chroniques (140), les états d'excitation psycho-motrice (observations personnelles).

Enfin, on les a trouvés fréquemment dans la P. G. juvénile (55, 137).

*
* *

Dans certains cas, les spirochètes peuvent se présenter avec des aspects ou une répartition particuliers.

La question des ictus mérite d'être reprise à ce sujet, on les considère habituellement comme le résultat d'une poussée spirochètienne (59, 70, 72, 84, 91, 127) ; quelques opinions sont cependant discordantes, c'est ainsi que SCHUSTER (130) ne pense pas que l'invasion massive des spirochètes puisse provoquer des ictus.

Les spirochètes se trouveraient surtout en grande abondance lorsque la mort survient peu de temps après l'ictus

(3 bis), lorsque ce délai est très court, le temps écoulé avant l'autopsie n'aurait pas une grande importance (55).

Quand, au contraire, la mort est survenue longtemps après l'ictus, la rapidité de l'autopsie et du formolage deviendrait une condition essentielle (55).

Lorsque l'ictus est déjà relativement ancien, les spirochètes seraient bien moins nombreux (38).

La poussée amenant une grande abondance de germes serait suivie d'une régression assez rapide (66) avec destruction importante de ceux-ci.

Dans tous ces cas, on trouve habituellement des formes particulières de parasites, avant tout, vraiment raccourcies (66) qui, d'après JAINEL, seraient le signe d'un développement important (76). Nous avons vérifié ces faits dans notre observation VII où abondaient ces formes courtes, avec des formes enroulées et tassées (voir fig. n° 1).

Il ne faudrait pas considérer les spirochètes du cerveau comme des germes venus d'ailleurs, et ne se multipliant pas, car, bien au contraire, il existe, en certains points, une végétation considérable ressemblant à une culture (66, 69 et 106). Remarquons, à ce sujet, avec COPPOLA, que les formes en foyer ne sont pas les plus fréquemment associées aux formes péri-vasculaires (129), le type de distribution en foyer ne doit pas être envisagé comme une forme de défense, il serait bien plutôt l'indice d'une floraison active. On peut noter, à ce sujet, que cette répartition en essaim ne se rencontrerait pas dans les cas de P. G. traités, impaludés en particulier (55). C'est ici, au contraire, qu'il devrait être fréquent s'il s'agissait d'un regroupement de défense des parasites contre l'organisme et les agents extérieurs.

Dans la forme à allure rapidement évolutive que cons-

titue notre observation VII, les spirochètes extraordinairement nombreux, affectaient une disposition diffuse. Nous les avons vus assez fréquemment dans les parois vasculaires (fig. 8), aspect que nous n'avons rencontré que tout à fait exceptionnellement par ailleurs.

*Les formes cliniques de la maladie
et le spirochète — essai de systématisation*

A la lumière des quelques données que nous venons d'étudier, nous voudrions essayer d'ébaucher une étude d'ensemble des spirochètes, par rapport aux formes cliniques principales de la maladie.

1) Suivant les symptômes mentaux prédominants, on peut remarquer :

- que les états délirants vont souvent de pair avec une infiltration spirochètienne du cerveau, et en particulier dans les idées de grandeur (140) ; c'est ainsi que HAUPTMANN (60) a trouvé le parasite dans 90 % des P. G. mégalomanes, au lieu de 50 % pour les autres formes. Un de nos cas positifs se trouve parmi les trois de nos malades ayant présenté de la mégalomanie.
- que dans la confusion mentale aiguë, DIETERLE (51) a trouvé de nombreux spirochètes. Par contre SMITH (140) n'en a vu que très rarement et très peu. Nous avons, à ce point de vue deux cas positifs sur six parmi nos cerveaux.
- que les formes avec agitation psycho-motrice importante nous ont fourni un contingent notable d'exa-

mens positifs ; nous avons 6 malades qui entrent dans ce cadre et nous y trouvons 3 de nos 4 cas contenant des spirochètes.

- que lorsque l'affaïssement intellectuel est profond, au contraire, il est rare d'en rencontrer (140) et dans nos 6 observations correspondantes, nous n'en avons trouvé qu'une seule fois. Ceci nous paraît présenter une certaine logique, en effet la P. G. peut être envisagée comme une poussée microbienne qui emporte fréquemment le malade, au cas où celui-ci arrive à gagner par un moyen quelconque le temps nécessaire à la guérison spontanée ou provoquée de la période évolutive ; il peut devenir susceptible d'une longue survie, avec évidemment déchet surtout mental plus ou moins important, c'est ce que notre maître, M. BARBÉ nous a souvent répété pour l'avoir lui-même observé.

Ces faits cadreraient avec le caractère évolutif que l'on peut donner, avec HERMEL (62) à la présence de spirochètes dans le parenchyme cérébral. Notons cependant que les parasites peuvent persister pendant très longtemps dans ces cerveaux ; c'est ainsi que LEVADITI (84) a pu les constater chez un P. G. dont le début de l'affection remontait à plus de 7 années.

2. — Suivant les symptômes organiques, on a insisté sur les formes accompagnées d'ictus ; celles-ci vont souvent de pair avec les signes cliniques de localisation cérébrale en foyer ; dans ce cas, les spirochètes peuvent être retrouvés au siège anatomique correspondant. BRAVETTA et BATTISTESSA (45) ont rapporté l'histoire d'un sujet présentant des crises d'épilepsie bravaï jackson-

nienne gauche, chez lequel ils ont trouvé des parasites localisés dans la zone motrice droite.

Nous avons essayé de vérifier ces faits, mais nous n'avons pu y parvenir, toutes nos recherches ont été négatives.

Rappelons enfin que dans les états de marasme, les spirochètes seraient particulièrement abondants.

3. — Suivant le mode d'évolution, il est intéressant d'étudier la fréquence avec laquelle se retrouve le spirochète. Dans les formes suraiguës, SMITH (140) pense qu'il manque le plus souvent ; il croit que dans ces cas, la voie d'infection est la voie vasculaire.

Dans les formes subaiguës et chroniques au contraire, ce même auteur a trouvé fréquemment le parasite. Il envisage ici l'hypothèse d'une infection par voie lymphatique.

Il fait remarquer, à ce sujet, l'analogie qui existe entre ces diverses constatations, et celles que l'on peut faire à propos des affections tuberculeuses, suraiguës, subaiguës et chroniques.

Il nous paraît utile d'ajouter qu'à notre avis, le spirochète se rencontre plus volontiers dans les formes assez rapidement évolutives.

Chez les P. G. morts en cours d'infection fébrile, on ne trouve pas de germe (70, 71). Ceci peut être rapproché de l'action de la malariathérapie.

JAHNEL (72), d'ailleurs, pense que la fièvre ne peut tuer les spirochètes dans leur totalité, mais que répétée, pourtant, elle peut avoir une influence sur leur multiplication.

4. — L'étude des formes traitées présente un intérêt majeur, les spirochètes paraissent y être moins fréquents,

moins nombreux, et localisés sur une zone corticale à vascularisation riche ; en général, il n'y a pas de formation en essaim (55). Dans les cas longuement traités par l'arsénobenzol, on n'a pas trouvé de spirochète (90).

C'est surtout le rôle de la malariathérapie qui a été étudié à ce sujet. Entre autres observations et travaux, rappelons ceux de FORSTER (160, 161), en 1925 qui, étudiant par ponction cérébrale 3 P. G. malariés, a vu des spirochètes dans 2 cas, chez l'un d'eux en très grande abondance, dans le 3^e cas, il a pu, par contre, constater leur disparition. Il pense que cela est peu en faveur de la malaria. GERSTMAN (162), reprenant cette interprétation, attribue au contraire une grande valeur au 3^e cas dans lequel le spirochète vu antérieurement avait disparu 6 jours après un accès. SIERRA ADOLFO (167, 168) a vu, dans les cerveaux de P. G. malariés des spirochètes intacts. HATTORI (163) n'a trouvé de parasites que deux fois chez 13 P. G. impaludés, alors qu'il en décelait dans 5 cas sur 11 non traités. PACHECO E SILVA (166) dans un cas, n'a pas trouvé de spirochètes, dans un second, en a trouvé beaucoup, mais de type dégénéré, en bâtonnets. LAIGNEL LAVASTINE (165) apporte deux cas comparables, l'un indemne de parasites, le second n'en contenant que des débris fragmentés, des granulations. SPAGNOLI signale deux examens, l'un positif, l'autre négatif. KOPELOFF, NICHOLAS, NATHAN, BLACKMANN (164) ont 6 résultats sur 39, les spirochètes étaient d'aspect dégénéré. Huit cas positifs par contre chez 10 paralytiques non impaludés malariés.

Nos recherches personnelles portaient sur 20 cas parmi lesquels il y avait 8 malariés, dont deux cerveaux contenaient des spirochètes, d'aspect en général typique. Ces

deux sujets n'avaient pas fait d'accès thermique. Les 6 autres furent négatifs.

Trois malades avaient été mis au stovarsol, aucun de leurs cerveaux ne contenait de parasites. Un n'avait eu que de la thermothérapie, résultat négatif.

Huit cas n'avaient pas été traités, ils donnent 6 examens négatifs et 2 positifs, l'un contenant des spirochètes typiques, l'autre des germes en majorité anormaux.

Nos recherches donnent la même proportion de cas positifs chez les impaludés et les non traités, avec cette remarque que 3 malariés n'avaient pas fait d'accès, et que les deux cas positifs en font partie. Par ailleurs, le nombre total d'examens est insuffisant pour qu'une statistique ait une véritable valeur ; il semble toutefois que l'on puisse conclure d'une façon générale à une proportion nettement moindre chez les P. G. malariés.

Pour les autres thérapeutiques, les recherches sont encore à faire ; la seule contribution que nous puissions apporter est que 3 de nos malades avaient été traités au stovarsol, et que nous n'avons trouvé de spirochète chez aucun d'eux.

OBSERVATIONS

OBS. I. — ALB... Léon, vendeur aux Halles, 45 ans, entre le 19 février 1936 à l'hospice de Bicêtre. Le début paraît récent.

Examen mental : affaiblissement intellectuel, propos incohérents, agitation psychique et motrice, quelques idées délirantes assez pauvres, amnésie.

Examen physique : dysarthrie, tremblement de la langue, abolition du réflexe pupillaire à la lumière — mauvais état général.

Liquide céphalo-rachidien :

— alb. 0,45 — lymphocytes 24,8.

— B. W. + + + Pandy, Wirchow +

— benjoin positif 122200 2220000000

Sang :

— B. W. positif

— Vernes 4

— Meinicke +

— Kahn +

Etat cachectique.

Aucun traitement.

Décédé le 25 février 1936.

Recherche des spirochètes négative dans le lobe frontal.

OBS. II. — AR... Marie, 53 ans, admise à la Salpêtrière le 19 octobre 1931 à la suite d'un épisode confusionnel.

A l'interrogatoire : état de confusion mentale sur un fond d'affaiblissement intellectuel important.

A l'examen : faciès atone, dysarthrie, signe d'Argyll Robertson.

Liquide céphalo-rachidien : clair,

— alb. 0,40 — leucocytes, 1,8 par mm³

— B. W. H°

Calmette Massol H°

— Targowla négatif

— Benjoin colloïdal positif : 2222 22222 0000000.

Sang :

— B. W. H°

— Hecht H°

Décédée le 4 novembre 1931 au cours d'une première séance de thermothérapie.

Recherche des spirochètes négative au niveau des lobes frontaux droit et gauche.

OBS. III. — *AUV... Zélie*, 57 ans, commerçante, entrée à la Salpêtrière le 20 mai 1931, pour troubles psychiques remontant à un an. Récemment plusieurs ictus transitoires (une heure) avec hémiparésie droite et aphasie.

A l'interrogatoire : affaiblissement intellectuel assez profond, confusion mentale, incohérence des propos et des actes (sort de chez elle en chemise), perte de l'autocritique — mémoire très troublée.

Examen physique : dysarthrie, signe d'Argyll Robertson. Signes d'excitation pyramidale à droite. Réflexes tendineux vifs, réflexes de défense, signe de Babinski, de plus troubles sphinctériens. Double souffle aortique. T. A. 14.6.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,45 — leucocytes 3,2 — par mm³

— B. W. H6

— Calmette Massol H°

— Targowla +

— benjoin colloïdal : 222222 11 000000

Sang :

— B. W. H8

— Hecht H6

Décédée le 14 juin 1931.

Le diagnostic porté prête à discussion.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe frontal gauche.

OBS. IV. — *BOU... Henri*, 40 ans, comptable, entre à la Salpêtrière le 16 février 1931. Depuis un an : erreurs fréquentes, changement du caractère, actes incohérents (lettre à des personnages importants), désorientation (se perd dans la rue).

Examen mental : excitation psychique et motrice (doit être camisolé) affaiblissement intellectuel global, désorientation, perte de l'autocritique, approbativité, indifférence affective.

Examen physique : visage atone, dysarthrie, signe d'Argyll Robertson, réflexes tendineux normaux.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,60 — leucocytes 22 par mm³.

— B. W. H°

— benjoin colloïdal : n'a pu être fait.

Traitement : impaludé le 17 mars 31, 5 accès en 13 jours qui cessent spontanément. Impaludé à nouveau le 27 novembre 1931 (pas d'accès). Thermo-thérapie — 10 Quinby — 75,50 de stovarsol.

Décédé le 15 mars 1935.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe frontal droit et du lobe orbitaire droit (gyrus rectus).

OBS. V — BOUV... Jules, menuisier, 40 ans, entre à l'hospice de Bicêtre le 17 décembre 1935.

A l'interrogatoire : affaiblissement intellectuel, inactivité, interprétation, dépression, agitation, refus d'aliment.

Examen physique : dysarthrie, réflexes pupillaires paresseux à la lumière, réflexes tendineux exagérés.

Liquide céphalo-rachidien :

— alb. 0,90, lymphocytes 41 par mm³.

— réactions spécifiques positives

— benjoin positif : 0122222222 1 0000

Sang :

— B. W. ++

— Hecht +++

— Kahn +

Traitement : 9 injections de 1 gr. de stovarsol sodique du 19 décembre 1935 au 9 janvier 1936.

Décédé le 11 janvier 1936.

Recherches des spirochètes négatives au niveau des lobes frontaux.

OBS. VI. — BRA... Joseph, manœuvre, 49 ans, admis à la Salpêtrière le 1^{er} février 1932, présente un état d'agitation tel qu'il doit être transporté dès le lendemain dans le service spécial des chalets.

Nous n'avons malheureusement retrouvé aucun renseignement sur l'examen physique de ce malade.

Liquide céphalo-rachidien : clair, tension couché : 10 au manomètre de Claude.

— alb. 0,50, leucocytes 37 par mm³.

— B. W. H° Pandy + Weichbrodt +

— benjoin colloïdal positif : 222 222 2221 000000

Sang :

— B. W. H°.

Malarié le 5 février 1932, ne fait pas d'accès thermique.

Décédé le 19 février 1932.

Recherche des spirochètes :

1^{re} et 2^e circonvolutions frontales droites et gauches : présence de très rares spirochètes, bien formés, disséminés.

Zone rolandique gauche et pariétale ascendantes ; quelques rares spirochètes disséminés, larges espaces sans parasite. Au niveau de la frontale ascendante, petits foyers de 5 à 6 mm. de diamètre, contenant assez nombreux spirochètes très nets, très réguliers, présentant 10 à 14 spires, fines et serrées, égales, très régulières dans couches moyenne surtout et profondes — aucun dans la substance blanche, très peu de figures anormales.

Lobe orbitaire gauche et principalement gyrus réctus : assez nombreux spirochètes distribués inégalement en petits groupes, bien imprégnés, mais petits, irréguliers, très nombreux ; formes anormales en pelotes isolées ou faisant suite à fragment spiralé ; formes enroulée, annulaire, parfois enroulement serré. Quelques granulations disséminées, quelques formes épaisses — formes longues peu spiralées, rares formes lisses en totalité ou en partie ; quelques types à spires fines et serrées.

Riche vascularisation. Infiltration périvasculaire modérée. Spirochètes sans rapport avec celle-ci.

Aucun dans la substance blanche.

Pôle temporal : quelques spirochètes en petits groupes.

Recherches négatives au niveau du lobe occipital et de l'hémisphère cérébelleux droit et dans la pie-mère.

Plusieurs coupes ont été examinées dans chaque zone.

Conclusion : maximum dans zone rolandique où ils ont un aspect typique et dans zone orbitaire où ils présentent de nombreuses formes atypiques.

OBS. VII. — COM... Marcel, 40 ans, brigadier de police, entre à la Salpêtrière le 9 nov. 1935, à la suite d'arrestations intempestives.

Examen mental : excitation cérébrale, grande agitation, confusion mentale, affaiblissement intellectuel, troubles importants de la mémoire, euphorie, approbativité, quelques idées de grandeur, perte de l'autocritique.

Examen physique : tremblement fibrillaire de la langue et des muscles péribuccaux, dysarthrie, tremblement menu des mains, pupilles un peu inégales D>G réflexe lumineux conservé, marche normale, réflexe tendineux un peu vif, cutanés plantaires normaux.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,40, leucocytes 30 par mm³.

— benjoin colloïdal positif 0221102220000000.

— B. W. H° Pandy positif, Weichbrodt légèrement +.

Sang :

— B. W. H°.

Les jours suivants : petits ictus frustes avec aphasie passagère, agitation.

Pas de traitement.

Décédé le 25 novembre.

Recherche des spirochètes :

1) *Siège*. — Spirochètes extraordinairement nombreux au niveau de :

— zone rolandique : sur la pariétale ascendante, sur la frontale ascendante dans ses parties basses, moyenne, haute, et au niveau du lobule paracentral.

— 2^e frontale.

— moins nombreux quoique encore très abondants dans les 1^{re} et 3^e frontales.

— lobe orbitaire, en particulier gyrus rectus.

— lobe temporal au niveau du pôle temporal, de la 2^e et de la 3^e circonvolution temporelle.

— l'insula et les corps striés avec la répartition suivante :

— très nombreux dans le cortex.

— un peu moins dans l'avant-mur.

— dans le noyau lenticulaire : assez nombreux au niveau du putamen (4 à 5 par champs à l'immersion) très rares dans les deux portions du globus pallidus.

- dans le noyau caudé : très nombreux au niveau de la tête.
- aucun dans le thalamus.
- ils manquent dans la capsule extrême, la capsule externe, la capsule interne.
- nous n'en avons pas trouvé dans :
 - le lobe occipital
 - l'hémisphère cérébelleux
 - la protubérance près du sillon pédonculo-protubérantiel
 - le bulbe près du sillon bulbo-protubérantiel.
 - la pie-mère
 - la substance blanche sauf quelques très rares parasites dans la portion immédiatement sous-corticale du lobe temporal au voisinage des vaisseaux en général.

Les fragments hémisphériques ont été prélevés à gauche, sauf pour le lobe occipital.

2) *Caractères communs à tous les spirochètes.* — Ce sont avant tout des formes courtes.

Les spirochètes se sont montrés difficiles à imprégner. Ils sont petits, présentant habituellement 5 à 6 spires, souvent moins, au grand maximum 8 à 10. Les spires sont d'ordinaire fines et petites, irrégulières, mal formées, souvent détendues ; les parasites présentent fréquemment une fragmentation irrégulière. Ce sont surtout les types de petite taille qui ont ces caractères. Les formes moyennes sont plus souvent régulières, parfois même à spires petites et serrées, remarquablement égales entre elles ; les formes en anneau sont assez rares ; plus souvent très enroulées en pelotes ; formes tassées, épaissies. Quelques rares grains réguliers arrondis, petits, paraissant avoir un μ de diamètre environ.

Les spirochètes à bouton terminal ou latéral sont exceptionnels, mais souvent formes terminées par un enroulement en pelote irrégulière.

3) *Couches corticales.* — Rarement superficielle, presque toujours couche moyenne, peu dans couche profonde, de moins en moins vers la profondeur.

4) *Répartition.* — Dans l'ensemble, infiltration microbienne diffuse de l'écorce, mais avec groupement manifeste en zones riches, séparées par des régions indemnes ; cependant, cet aspect n'est pas comparable à celui des formes en foyers décrites par plusieurs auteurs où l'accumulation des spirochètes en des points d'étendue très

réduite donne une tache grise à un petit grossissement. Ici les groupes sont plus étendus et moins denses.

5) *Rapport avec les cellules.* — Souvent disposés autour des cellules dont ils épousent les formes, du corps et des prolongements. Jamais dans les cellules.

6) *Rapport avec les vaisseaux.* — Autour des petits vaisseaux ; assez fréquemment dans les parois vasculaires ; exceptionnellement aspect faisant croire à l'existence de spirochètes dans la lumière du capillaire. L'infiltration périvasculaire est, en général, modérée, parfois importante ; dans l'ensemble plus abondante autour des vaisseaux de taille moyenne, que des très fins capillaires. Les spirochètes n'ont pas de rapport avec l'infiltrat ; on ne les voit pas dans les parois des vaisseaux entourés de lymphocytes et de plasmazellen.

7) *Aspects un peu particuliers suivant le siège :*

— dans les lobes, frontal, pariétal et temporal, formes courtes.

— au niveau du gyrus rectus, formes courtes et moyennes. A ce niveau, l'infiltration péri-vasculaire semble plus importante et les cellules paraissent même avoir tendance à infiltrer le parenchyme nerveux environnant. Celui-ci contient de nombreux spirochètes ; il n'y en a pas dans l'infiltrat péri-vasculaire proprement dit.

— dans le lobe temporal, l'infiltration périvasculaire est peu importante, le nombre de spirochète considérable.

OBS. VIII. — *DET... Louise*, 16 ans, père mort de P. G., entre à la Salpêtrière le 10 juin 1927. A l'école, d'apparence normale jusqu'à 9 ans, puis troubles de la mémoire, de la marche, douleurs dans les jambes.

A l'interrogatoire : mémoire très troublée, état confusionnel, l'affectivité paraît conservée.

A l'examen : mauvais état général, marche difficile, pupilles inégales ($D > G$) irrégulières, ne réagissant ni à la lumière ni à l'accommodation ; fond d'œil normal, réflexes tendineux normaux ; pas de signes d'hérédosyphilis ; pas de malformations dentaires.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,85, leucocytes 160 par mm^3 .

— B. W. Pandy et Weichbrodt positifs.

— benjoin colloïdal positif : 22222 00122210000.

Traitement : 10 Quinby, 20 gr. de Stovarsol sodique.

Meurt le 11 janvier 1928.

Recherche des spirochètes négatives au niveau de :

— lobe frontal droit (pôle frontal, frontale ascendante).

— lobe orbitaire droit (gyrus rectus).

— hémisphère cérébelleux droit.

OBS. IX. — DOY... Henri, 40 ans, menuisier, entre à la Salpêtrière le 17 janvier 1929, envoyé par M. Babinski pour : troubles de la mémoire, quelques idées-mégalomaniaques.

A l'examen : dysarthrie, abolition du réflexe pupillaire lumineux, réflexes tendineux conservés, cutané plantaire en flexion.

Liquide céphalo-rachidien :

— quelques hématies.

— alb. 0,65, leucocytes 4,4 par mm³.

— B. W. H° Calmette-Massol H°.

— benjoin colloïdal positif : 11 2222221000000.

Sang :

— B. W. H°.

— Hech H°.

— urée 0,41 %°.

Impaludé le 30 janvier 1929 (présence constatée d'hématozoaire dans le sang).

Décédé le 15 août 1929.

Recherche de spirochète négative au niveau du lobe frontal.

OBS. X. — DUF... Marthe, 49 ans, couturière, entre à la Salpêtrière le 29 mars 1932. « Bizarre » depuis quelques mois, brusquement il y a 15 jours, accès délirant, auto-accusation, culpabilité.

A l'interrogatoire, état démentiel, incohérence complète, amnésie, dysarthrie, semble avoir des hallucinations visuelles différenciées (feu, fumée, eau).

Examen physique : pupilles en myosis, rigide, tremblement, réflexes tendineux normaux, état général très mauvais.

Liquide céphalo-rachidien :

— alb. 0,86, leucocytes 38 par mm³.

- B. W. H°, Calmette Massol, H° Targowla +
- benjoin colloïdal positif : 0222222200000000.

Sang :

- B. W. +.
- Hecht +.

Meurt le 7 avril 1932.

A l'autopsie : péritonite septique.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe orbitaire gauche (gyrus rectus), de la 1^{re} frontale gauche (partie moyenne) et du pôle frontal gauche.

OBS. XI. — *DUP...* Sylvain, 45 ans, surveillant d'école, entre à l'hospice de Bicêtre le 28 septembre 1933.

A l'interrogatoire : affaiblissement intellectuel global profond avec agitation et désir de fuite, insomnie.

A l'examen : dysarthrie, pupilles inégales, ne réagissant pas à la lumière, réflexes rotuliens exagérés.

Liquide céphalo-rachidien :

- alb. 0,45, lymphocytes 1,4 par mm³.
- B. W. Pandý, Weichbrodt Targowla +.
- benjoin colloïdal positif : 0011022222100000.

Sang :

- B. W. Calmette Massol positifs, Kahn et Meinicke partiellement positifs.

Traitement : stovarsol sodique : 60 gr. du 3.10.33 au 17.2.34 ; crisalbine 3 gr. 70.

Décédé le 19 fév. 1936.

Recherche des spirochètes négative au niveau des lobes frontaux droit et gauche.

OBS. XII. — *GRI...* Mme, 57 ans, entre à la Salpêtrière le 28 novembre 1928.

A l'interrogatoire : état confusionnel, mémoire très troublée, euphorie.

A l'examen physique : dysarthrie, signe d'Argyll Robertson, réflexes tendineux vifs.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

- alb. 0,60, leucocytes : 18 par mm³.
- B. W. H° Calmette Massol H°.
- benjoin colloïdal positif : 0222222222222220.

Sang :

- B. W. H°.
- Hecht H°.
- urée 0,58 %.

Impaludé le 29 janvier 1929.

Décédée de congestion pulmonaire le 12 mars 1929.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe orbitaire (gyrus rectus) et de la 1^{re} frontale (partie moyenne).

OBS. XIII. — *LEF... Ernestine*, 47 ans, entre à la Salpêtrière le 21 mai 1931.

A l'interrogatoire : hostilité, négativisme, cris inarticulés, protestations, affaiblissement intellectuel.

Examen : pupilles inégales $G > D$, température à 38°5.

Urines :

- albumine +.
- sucre 0.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

- alb. 1 gr. leucocytes 176 par mm³.
- B. W. H° Calmette Massol H° Targowla +.
- benjoin colloïdal positif : 2222222211000000.

Sang :

- B. W. H°.
- Hecht H°.

Pas de traitement.

Décédée le 12 juin 1931.

Recherche de spirochètes négative au niveau du lobe frontal gauche.

OBS. XIV. — *LOI... Pierrette*, 49 ans, entre à la Salpêtrière le 29 juin 1933. Depuis quelques années : instabilité, irritabilité, actes inconsidérés, surtout récemment. Il y a deux ans troubles transitoires de la parole.

Examen mental : loquacité excessive, troubles de l'attention,

aphasie, idées de grandeur, idées mystiques, idées érotiques, mémoire peu touchée.

A l'examen physique : pupille gauche paresseuse à la lumière, signe d'Argyll Robertson à droite.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 1 gr., leucocytes 29 par mm³.

— B. W. Ho Calmette Massol H°.

— benjoin colloïdal positif : 222222220000000.

Sang :

— B. W. H°.

— Hecht H°.

Impaludée le 27 juillet 1933.

Décédée le 14 septembre 1933.

Recherche des spirochètes négative au niveau des lobes orbitaires et de la première frontale partie moyenne.

OBS. XV. — *POU...* Louis, 51 ans, manoeuvre, entre à la Salpêtrière, le 10 mai 1929. A cessé son travail il y a 10 mois pour affaiblissement important, quelques phénomènes parétiques transitoires.

Examen mental : désorientation, affaiblissement intellectuel, euphorie, approbativité (parfois cependant réactions violentes vis-à-vis de ses voisins).

Examen physique : tremblement généralisé, dysarthrie, instabilité dans la marche, pupilles inégales, réagissant faiblement à la lumière. Réflexes tendineux polycinétiques avec clonus et hyperesthésie des membres inférieurs ; pas de signe de Babinski.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,31, leucocytes 3,8 par mm³.

— B. W. H° ; Calmette Massol H°.

— benjoin colloïdal : 0112222221000000.

Impaludé le 4 juin 1929 avec en plus 21 gr. de stovarsol.

Le 27 nov. 1929, liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,20, leucocytes 5,6 par mm³.

— Targowla négatif.

— benjoin colloïdal : 1021002000000000.

Sang :

— B. W. H°.

— Hecht H°.

A cette époque, agitation, violence.

Décédé le 9 décembre 1929.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe frontal droit.

OBS. XVI. — QUA... Mme, 46 ans, entre à la Salpêtrière le 23 juillet 1928.

Examen mental : dépression, quelques idées mélancoliques, troubles importants de la mémoire ; hypersomnie, céphalées.

Examen physique : pupilles réagissant bien à la lumière, réflexes vifs. Examen oculaire : fonds d'œil normaux.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,30, leucocytes 142 par mm³.

— B. W. H°.

— benjoin colloïdal positif : 1122221122222020.

Sang :

— B. W. H°.

— Hecht H°.

Impaludée le 6 septembre 1928, pas d'accès thermique.

Décédée le 24 novembre 1928.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe frontal (1^{re} frontale partie moyenne) et du lobe orbitaire (gyrus rectus).

OBS. XVII. — ROU... Louis, 53 ans, concierge, entre le 23 sept. 1933 à l'hospice de Bicêtre

En 1929, baisse de la vue, Quinby — petits ictus transitoires avec embarras de la parole. En juin 1933, fugue, amnésie, erre toute une journée. Entre à Beaujon en juillet 1933 ; ponction lombaire, diagnostic de P. G. : Quinby ; puis Sainte-Anne pour impaludation qui n'est pas faite à cause de son mauvais état général. Pas de stovarsol à cause de la vue. En 1934, examen des yeux : atrophie optique, simple, bilatérale, vision moins de 1/10.

Liquide céphalo-rachidien :

— alb. 0,40, lymphocytes 4,4 par mm³.

— B. W. + + + Targowla +.

— benjoin colloïdal positif : 2222222111000000.

Sang :

— B. W., Hecht, Kahn + + + Vernes 7.

Traitement : acétylarsan, sulfarsénol, Quinby, Hectargyre. En 1934 : 90 gr. de stovarsol sodique.

Le 15 oct. 1935, état mental inchangé, mais liquide céphalo-rachidien :

— alb. 0,15, lymphocytes 0,8.

— B. W. Weil. Pandy Tar. négatifs

— benjoin subpositif : 01110 : éll 000000.

Décédé le 10 mars 1936 avec œdèmes, anurie, ascite.

Recherche des spirochètes négative au niveau du lobe frontal et du lobe orbitaire du côté gauche.

OBS. XVIII. — SOD...¹ Gabrielle, 36 ans, entre à la Salpêtrière le 7 sept. 1928. Fatigue, amaigrissement, puis état dépressif depuis 6 mois.

A l'interrogatoire : état confusionnel, mémoire peu touchée, euphorie, approbativité, affaiblissement intellectuel ; douleurs fulgurantes dans les jambes et céphalées.

A l'examen physique : trémulation de la langue, tremblement des extrémités, signe d'Argyll Robertson, parole tremblante, démarche hésitante, réflexes tendineux rotulien et achilléens abolis, face déviée légèrement vers la droite.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,35, leucocytes 6,4.

— B. W. H° Calmette Massol H°.

— benjoin colloïdal positif : 2222222100000000.

Sang :

— B. W. et Hecht H°.

Pas de traitement sauf 4 gr. 50 de stovarsol sodique du 4 au 14 septembre 1928.

Décédée le 15 sept. 1928.

Recherche des spirochètes : spirochètes assez nombreux au niveau du lobe :

1) Siège :

— lobe frontal droit.

— lobe temporal droit, 2° et 3° temporale et pôle temporal.

— zone rolandique droite tant sur le frontal ascendant que sur

la pariétale ascendante, surtout près de la convexité de la circonvolution.

- insula et corps striés, distribués de la façon suivante :
 - assez nombreux dans le cortex mais surtout près de la région frontale et diminuant d'avant en arrière ;
 - quelques-uns dans l'avant-mur ;
 - dans le noyau lenticulaire : quelques spirochètes disséminés dans le putamen ; très rares dans le globus pallidus ;
 - aucun dans la capsule, interne, externe, ni extrême ;
 - rare dans le noyau caudé ;
 - aucun dans le thalamus.
- nous n'en avons pas trouvé dans :
 - le lobe occipital ;
 - le cervelet (hémisphère droit) ;
- la protubérance et le pédoncule cérébelleux moyen ;
 - le bulbe dont nous avons examiné 12 coupes échelonnées de haut en bas.
 - la moelle cervicale ;
 - la moelle lombaire au niveau de L₂ (5 coupes imprégnées en deux fois) ;
 - le ganglion rachidien droit de L₂ (3 coupes) ;
 - les nerfs craniens suivants : II, V, VI, VII, examinés sur plusieurs coupes faites en plusieurs fois.
- aucun dans pie-mère et substance blanche, la pie-mère présente une infiltration diffuse et périvasculaire considérable.

2) *Caractères communs à tous les spirochètes.* — Assez inégaux, en général de grande taille. Les spires sont le plus souvent serrées, égales, régulières ; leur nombre varie entre 9 et 18 par spirochète.

Les plus longs présentent souvent à leur partie moyenne une zone aplatie représentant en longueur l'étirement de 2 ou 3 spires. Cette portion aplatie se rencontre parfois aux extrémités.

Parfois terminées par granulation ou enroulement en pelote, quelques rares formes enroulées, parfois fermées en anneau de clef, en S, parfois dédoublées en Y.

Rarement quelques grains réguliers disséminés.

3) *Couches corticales.* — Maximum dans les couches moyennes, exceptionnellement couche superficielle, très peu dans ces couches

profondes, c'est pourtant dans les couches profondes que nous avons rencontré quelques amas de parasites.

4) *Répartition.* — Dans l'ensemble, diffuse et irrégulière avec tendance à se regrouper, chaque groupement à limite imprécise, pouvant être séparé des autres par des zones indemnes ou très peu riches.

5) *Rapports avec les cellules.* — Assez fréquemment auprès des cellules, quelques images particulières de 12 à 15 spirochètes formant une vraie corbeille contenant une cellule pyramidale. Pas de spirochète dans les cellules (quelques aspects non démonstratifs).

Les cellules paraissent souvent altérées, avec un protoplasma granuleux ou vacuolaire (sans prolongements, un noyau excentré, un nucléole peu ou pas visibles. L'architecture de l'écorce est souvent méconnaissable.

Assez souvent il y a correspondance entre ces lésions et la présence de spirochètes, mais cela est loin d'être la règle.

6) *Rapports avec les vaisseaux.* — Souvent disposés concentriquement autour des petits vaisseaux, jamais dans leur paroi, ni dans leur lumière. Infiltration péri-vasculaire modérée, sans rapport avec les spirochètes.

7) *Aspects particuliers selon le siège.* — Dans l'ensemble, les spirochètes se montraient sous une forme typique moyenne ou un peu longue, avec un minimum de formes anormales. Dans le lobe temporal seul existait un assez grand nombre de formes atypiques : formes longues (jusqu'à 22 spires), formes en boucles, formes avec bouton ou pelote terminale, formes en pelote en V.

OBS. XIX. — *SUT... Marie*, 39 ans, entre à la Salpêtrière le 19 mars 1935. Changement de caractère depuis 8 mois, instabilité, négligences dans son ménage, fatigabilité, puis état d'excitation avec agitation, en chemise. 10 à 15 jours avant, petits ictus avec hémiparésie gauche transitoire, se répétant souvent, puis crise comitiale type B. J. unilatéral gauche puis se généralisant.

A l'interrogatoire : excitation cérébrale, agitation, confusion mentale, propos incohérents, euphorie, approbativité, indifférence ; pas de mégalomanie.

A l'examen physique : pupilles irrégulières, inégales D>G ne se contractant pas à la lumière, tremblement de la langue localisé, polyarthrie.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— alb. 0,45, leucocytes 177,6.

— B. W. H° Calmette Massol H° Pandy et Weichbrodt +.

— benjoin colloïdal positif : 0022222220000000.

Sang :

— B. W. H°, Hecht H°.

— urée sanguine 0,25 %°

Un mois avant sa mort, ictus accompagné d'un clocher thermique à 40° ; pendant les deux dernières semaines, T. élevée, entre 38°5 et 39°5. Large escarre terminale.

Décédée le 28 avril 1935.

Recherche des spirochètes :

L'observation de cette malade étant tout à fait caractéristique d'une P. G. à forme nettement évolutive avec ictus et symptômes de localisation cérébrale en foyer, nous avons été surpris de ne pas trouver de spirochètes ; aussi avons-nous examiné successivement : les 1^{re}, 2^e et 3^e frontales gauches et droites, la zone rolandique, le pôle temporal, le lobe orbitaire, l'hémisphère cérébelleux, sans trouver le moindre spirochète typique ou non. Dans la zone motrice droite, dans le domaine correspondant aux symptômes de localisation cliniquement observés, la recherche des parasites fut également négative.

Pas de spirochète dans la frontale ascendante droite ; aucun non plus dans les 1^{re} et 2^e frontale et le lobe orbitaire de ce même côté.

L'état fébrile prolongé explique peut-être cette absence de spirochètes.

OBS. XX. — *TAU... Emile*, 21 ans, entré à la Salpêtrière le 24 déc. 1930, présente un état d'excitation avec cris, qui nécessitent son passage dans le service spécial des chalets, le même jour.

A l'examen : tantôt bruyant et agité, sifflant, hostile à tout examen, tantôt prostré, abattu, répétant sans arrêt : « Emile, Emile, etc... », refus de nourriture ; perte des urines et des matières, affaiblissement intellectuel profond.

Liquide céphalo-rachidien : clair.

— albumine 0,60, leucocytes 11,8 par mm³.

— B. W. H° ; Calmette-Massol H° Targowla +.

— benjoin colloïdal : 0012222220000000.

Impaludé le 8 janvier 1931 : pas d'accès thermiques.

Décédé le 19 janvier 1931.

Recherche des spirochètes :

1) *Siège.* — Spirochètes assez nombreux dans le lobe orbitaire et le pôle temporal gauche ;

— peu nombreux dans la 1^{re} frontale droite et le pôle frontal gauche.

— zone rolandique gauche : parasites en petite quantité, presque uniquement dans la pariétale ascendante ; très rares dans la frontale ascendante.

— insula gauche : présence en petit nombre dans le cortex et au niveau de l'avant-mur.

— par contre, nous n'en avons pas trouvé dans les noyaux gris centraux sous-jacents.

— cervelet : présence dans l'hémisphère gauche surtout, et dans le vermis.

Par contre, recherche négative dans le lobe occipital et le péduncule cérébelleux du côté gauche ; la protubérance, malgré des examens systématiques de quatre séries de coupes échelonnées ; le bulbe, malgré l'étude de 8 séries de coupes de haut en bas ; quelques spirochètes extrêmement rares dans la substance blanche immédiatement sous-corticale.

Aucun dans la pie-mère.

2) *Caractères communs des spirochètes.* — De taille moyenne, représentant 7 à 12 spires en général, assez bien formés, plutôt réguliers. La profondeur de la spire paraît plus forte que dans l'observation XVIII.

Assez souvent, présence d'un bouton terminal arrondi ou d'une boucle terminale ; ces formes sont souvent plus courtes.

Dans la couche superficielle, disposition parallèle à la surface.

3) *Couches corticales.* — En général, couches moyennes assez souvent couches superficielles.

4) *Répartition.* — Irrégulière, dissémination avec pourtant tendance au regroupement dans certaines zones.

5) *Rapports avec les cellules.* — Ordinairement disséminés entre les cellules ; quelques très rares aspects de parasites endocellulaires.

6) *Rapports avec les vaisseaux.* — Dans le voisinage des petits vaisseaux parallèles à leur paroi. L'infiltration périvasculaire est modérée sans rapport avec les spirochètes.

7) *Aspects particuliers suivant le siège.* — Plus nombreux dans les lobes orbitaire et temporal.

- dans le lobe orbitaire assez nombreux dans la couche superficielle ; prédominance de formes typiques, quelques types courts à bouton terminal.
 - dans le lobe temporal ; en majorité, caractéristiques, sans rapport net avec les vaisseaux.
 - dans le lobe frontal ; plus irréguliers, souvent plus petits avec granulation terminale fréquente ; quelques formes atypiques ; enroulées, en anneau de clef, à bouton ; disposition périvasculaire.
 - dans le cervelet, spirochètes bien formés, de taille moyenne ou longue, à axe en général rectiligne, assez souvent bouton terminal. Situés dans la couche molléculaire surtout. Disposition radiée. Plus rarement à la hauteur des cellules de Parkinje sans rapports avec elles. Exceptionnellement dans la couche granuleuse. Dans ces deux dernières régions, formes plus irrégulières. Un spirochète dans un capillaire, épousant la forme des globules rouges (fig. 4). Il ne semble pas qu'il s'agisse d'une illusion d'optique.
-

CONCLUSIONS

1. — Il existe d'excellentes méthodes électives d'imprégnation à l'argent pour rechercher le spirochète sur coupes et sur frottis ; l'examen à l'ultra-microscope est un procédé de choix, d'intérêt plus scientifique que pratique et diagnostique.

2. — Grâce à ces méthodes, on peut mettre en évidence le spirochète dans le cerveau d'un certain nombre de P. G.

3. — Il est des cas dans lesquels cette recherche reste vaine malgré des examens patients et répétés, et cela en des points différents. On ne saurait conclure à l'absence de parasites dans ces cas. Les examens positifs seuls ont une valeur absolue.

4. — Les caractères morphologiques, la fréquence, l'abondance de siège des spirochètes sont susceptibles de variations importantes suivant les formes cliniques envisagées.

— les caractères morphologiques changent avec le mode d'évolution.

— la fréquence des résultats positifs et l'abondance des spirochètes sont l'apanage des formes franchement évolutives et des états d'excitation.

— le siège des parasites correspond assez souvent aux symptômes organiques de localisation cérébrale.

5. — Il n'y a souvent aucune corrélation entre la distribution des parasites et celle des lésions anatomiques. L'infiltration parasitaire est parfois d'une extraordinaire abondance et existe assez souvent dans des tissus peu lésés. Ces faits curieux sont en dehors des règles habituelles de la pathologie générale et toutes les explications que l'on a proposées sont en général peu satisfaisantes.

6. — Le spirochète de la P. G. est morphologiquement identique au tréponème pâle. Il en est biologiquement tout à fait différent. Sa virulence est très atténuée. Les deux parasites sont probablement identiques, mais rien ne permet de l'affirmer.

7. — Cette identité n'étant pas établie avec certitude, la présence de spirochètes dans le cerveau des P. G. ne saurait apporter la preuve formelle de l'origine syphilitique de la paralysie générale. Elle ajoute seulement un élément important aux nombreux arguments qui rendent vraisemblable cette étiologie.

VU : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

VU : *Le Président de la Thèse,*
ANTONIN CLERC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I. — HISTORIQUE

(Recherches du spirochète de 1905 à 1913)

1. CATOLA (Guino). — A propos de la pathogénie de la P. G. et du spirochète pâle de Chaudin. — *Riv. di patol. nervose mentale*, vol. XI, fasc. 5, 1926, pp. 18-222. — Reprend les divers travaux sur la question. A examiné 5 cerveaux de P. G. par méthode de Cajal avec fixation à l'alcool ammoniacal et méthode de Levaditi.
Examine tous les viscères abdominaux, les muscles, les ganglions lymphatiques, la moelle, le cortex cérébral, les méninges ; a fait des centaines de coupes. Résultats négatifs.
Examiné plus spécialement les zones vasculaires et périvasculaires, ou a trouvé de l'infiltration périvasculaire.
Recherche également négative dans liquide céphalo-rachidien.
2. MARINESCO et MINÉA. — Recherches infructueuses de spirochètes. *R. N.*, 1906, p. 388. — Recherches de spirochètes dans le liquide céphalo-rachidien des P. G. par Giemsa et Romanowski : négat. Dans les cordons et les racines postérieures, les ganglions rachidiens de 5 tûtes : négative. Dans l'écorce cérébrale de 7 P. G. par procédé de Cajal à l'ammoniaque : négative.
3. NAGEOTTE (J.). — A propos de la communication de MM. Ravaut et Ponselle sur la présence du spirochète pâle dans les noyaux des cellules de l'épendyme. — *Bull. et Mes. de la S. M. H.*, Paris, pp. 1596, 1599, 2 janv. 1908. — Signale une cause d'erreur possible : l'existence normale dans certaines cellules du cervelet de bâtonnets contenus dans le noyau.
4. QUEYRAT. — Recherche infructueuse de spirochètes. *S. M. H.*, Paris, 30 mai 1906. — 280 coupes de méninges et de circonvolution cérébrale de 3 P. G. par le premier procédé de Levaditi (nitrate d'argent et acide pyrogallique). Pas de tréponèmes.

5. RANKE (Otto). — Les modifications histologiques du cerveau des syphilitique nouveau-nés. — *Centralbl. f. neurol.*, 1907, pp. 157-165. — Confirme le travail de Ravaut et Poncelle (*S. M. H. P.*, 12 janv. 1906), et de plus, constate dans le voisinage des vaisseaux la présence de spirochètes diffusant dans le parenchyme cérébral.
6. RAVAUT et PONCELLE (A.). — Contribution à l'étude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningées chez les nouveau-nés syphilitiques. — *S. M. H.*, Paris, 12 janvier 1906. — Trouvent pour la première fois des spirochètes dans le système nerveux. Présence de spirochètes dans les vaisseaux et dans les tissus inflammatoires autour de ces vaisseaux ; recherche négative dans la substance cérébrale et dans les méninges.
7. RAVAUT et PONCELLE. — Recherches sur la présence du spirochète pâle dans le système nerveux de l'homme au cours de la syphilis acquise et héréditaire. — *S. M. H.*, Paris, 13 déc. 1907, p. 163. — Technique : fixation au formol ; procédé Levaditi. Rapportent entre autres observations un cas avec spirochètes dans le noyau des cellules épendymaires et les cellules névrogliques. Mais pas de spirochètes dans le parenchyme nerveux. Cite deux cas de P. G. avec recherche négative.
8. SÉZARY (A.). — Constatation de tréponème dans l'artérite cérébrale syphilitique. — *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXVIII, n° 21, p. 985, 17 juin 1910. — A trouvé des spirochètes uniquement dans les points gommeux caséifiés d'une artérite sylvienne thrombosée ; chez hémiplegie survenue 45 jours après syphilis secondaire grave et chancre chez une femme de 43 ans (méthode de Bertarelli et Volpino).
9. SÉZARY (A.) et PAILLARD (H.). — Constatation de tréponème dans le liquide céphalo-rachidien au cours de l'hémiplegie syphilitique. — *C. R. Soc. Biol.*, T. LXVIII, n° 7, p. 295, 2 février 1910. Premier cas de tréponème trouvé pendant la vie dans le liquide céphalo-rachidien d'un sujet atteint de manifestations nerveuses syphilitiques.
10. STANZALE (Rodolfo) (de Naples). — La recherche du tréponème pâle dans la P. G. — *Annal. di Neurol.*, an XXVI, fasc. 5-6, pp. 273-

280, 1908. — Dans 5 cas de P. G. autopsies, des centaines de coupes d'écorce cérébrale de moelle, de méninges, de vaisseaux, de l'encéphale colorés par la méthode de Levaditi à l'argent, n'ont pu montrer de tréponème pâle.

II. TECHNIQUES

11. BERTARELLI, VOLPINO et BOVERO. — *Rev. d'hygiène*, n° 16, p. 561, 1905. — Propose nouveau procédé d'imprégnation des spirochètes au nitrate d'argent. — 1) alcool à 96°. — 2) 4 jours dans solution suivante : $\text{NO}^3 \text{Ag}$. 1,5, H^2O dist. 50 cc., Alc. 96°, 50 cc., ac. acét. 4 à 5 gouttes. — 3) laver eau distillée. — 4) réduction dans mordant de Van Ermengen 24 h. : tanin 3, ac. gall. 5, acét. soude 10, H^2O dist. 350. — 5) laver. Inclure à paraffine à coupes.
12. BERTRAND (I.). — Techniques histopathologiques de neuropathologie, 1930. Masson, édit, pp. 343-350.
13. BROCK (A.-W.). — Le spirochète pâle démontré dans le cerveau des P. G. avec le colorant de Giemsa. *Illinois M. J.*, Chicago, 1914, t. XXV, p. 328. N° non retrouvé.
14. DIETERLE. — Imprégnation sur coupes. — *Archiv. of neurol. a psychiat.* 1927, vol. 18, n° 1 ; *Neurol. Central.*, 1927-1928, t. 48. — Donnée dans le texte.
15. FONTANA-TRIBONDEAU. — Imprégnation des spirochètes à l'argent sur frottis. — *Bull. Soc. dermat. et Syphil.*, 7 nov. 1912, pp. 474-472 — Donnée dans le texte.
16. HERXHEIMER et HUBNER. — *Deutsche Med. Woch.* n° 26, 1905. — Pour la première fois coloration du tréponème sur coupes de produits syphilitiques. Coloration avec le bleu du Nil.
17. JAHNEL. — Etudes sur la P. G. — *Arch. f. psychiat.*, T. 57, p. 847 (pp. 861-862). — Donnée dans le texte.

18. JAHNEL (F.). — Principes et nouvelles méthodes de recherches des spirochètes dans les tissus, particulièrement dans le système nerveux central. *Munch. Med. Woch.*, t. 67, p. 932, 1920. — Discute longuement la question du lavage des coupes après le temps à l'argent. Le lavage évite le précipité mais enlève l'argent. Donne une méthode sans urane et surtout insiste sur sa méthode pyridine urane (méthode 11 donnée dans le texte).
19. JAHNEL (F.). — Une nouvelle technique de coloration des spirochètes sur coupes à congélation dans le système nerveux central. *Deutsch. Med. Woch.*, t. 29, p. 793, 1920. — Donnée dans le texte.
20. KANZLER. — Nouvelle méthode pour identifier le spirochète sur coupes à congélation. — *Zeitschr. f. d. g. neurol. u. psychiat.*, t. 117, pp. 171-174, 1928. — Donnée dans le texte.
21. KUFES (H.). — Sur l'emploi de la méthode de Kanzler pour identifier ce spirochète dans le cerveau pour la pathologie générale. — La plupart des renseignements sont donnés dans le texte au chapitre des techniques. Kanzler insiste sur l'importance du temps de développement et la nécessité d'un travail rapide. Kufs a essayé de simplifier la méthode de Kanzler. Sa technique est donnée dans le texte.
22. LEVADITI. — Sur la coloration du spirochète pâle dans les coupes. — *C. R. soc. Biol.*, 21 oct. 1905, pp. 326-327. — Donnée dans le texte.
23. LEVADITI et MANOUÉLIAN. — Nouvelle méthode rapide pour la coloration des spirochètes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1906, t. IX, p. 134. — Donnée dans le texte.
24. LIESEGANG (R. E.). — Die Kolloidchemie der histologischen Silberfärbungen. Kolloidchemische Beiheften Bd. 3 Dresden 1911. — A étudié le processus intime des méthodes de Cajal à l'argent réduit ; la base est quelques principes photographiques ; l'émulsion de bromure d'argent impressionnée par la lumière ne présente rien à l'examen direct, mais contient pourtant une « ima-

ge latente » que révélera la réduction du sel d'argent aux points frappés par la lumière.

Admet que dans les tissus et surtout au niveau des neurofibrilles se fait un imperceptible précipité colloïdal d'argent, l'imprégnation serait d'un point de vue physico-chimique une sorte de « germination » du précipité colloïdal ; quand la germination est suffisante, le tissu devient jaunâtre ; cette germination initiale est indispensable.

Explique l'affinité de l'argent pour les neurofibrilles par l'existence de substance réductrice. Dans ce cas, le pouvoir réducteur serait encore augmenté par la fixation au formol qui aurait ainsi un rôle primordial.

Donne procédé personnel pour imprégnation des neurofibrilles.

25. MANOUÉLIAN. — Notes de techniques histologiques 1920 publiées par Institut Pasteur. — Deux méthodes : rapide, lente, données dans le texte.

26. NOGUCHI. — Etudes sur la recherche du spirochète pâle dans la P. G. et le tabès. — *Munch. med. Woch.*, 1913, p. 737. — Donnée dans le texte.

27. PERACCHIA (G.-C.). — Méthodes de recherches du spirochète pâle dans le cerveau des P. G. — *Bull. di Soc. Med. chir.*, Pavia, 1923, t. XXXVI, p. 193. — N° non retrouvé.

28. PULCHER (Carlo). — Les nouvelles méthodes pour la démonstration du spirochète pâle dans les coupes de tissu nerveux. — *Rev. sper. di Freniatrie*, t. 45, n°s 1-2, pp. 178, janv. 1921. — N° non retrouvé.

29. SHAUDINN et HOFFMANN. — Communication préliminaire sur la présence de spirochètes dans les produits syphilitiques. — Décrivent la coloration de Giemsa : 16 à 24 h. dans la solution : solut. de Giemsa à 1 %, 2 cc. 1/2 ; eau distill. 12 pp. 1 azur 1 Sol. à 1 %, 3 pp. 1 ; azur 2 sol. aqueuse à 0,80 %, 3 pp.

30. SOUZA. — *C.R. Soc. Biol.* vol. IV, p. 622. — Introduction dans la technique histologique de la pyridine.

31. STEINER (G.). — Nouvelle technique de coloration de spirochète sur coupes à congélation. — *Munch. med. Woch.*, t. 69, n° 4, p. 121, 1922. — Donnée dans le texte.
32. STEINER (G.). — Technique utilisée. — Zur Einarbeitung benütze man ein spirochaetonreiche paralyshirn. Siche anchmeinr Monographie. Krankhertserreger mut gavetolejnud bei multiple action. — *Berlin springer*, 1931. — Donnée de technique dans le texte.

III. RECHERCHES DES SPIROCHÊTES.

1. ETUDE D'ENSEMBLE

33. AARS (Ch.-G.). — Le tréponème pâle dans le cerveau dans la démence paralytique. — *Nederl. Maandschr. v. Geneesk.*, an. 15, p. 129, mars 1928. — Etude de 15 cas. Technique pyridine-urane un peu modifiée ; 9 cas positifs. Parmi les 6 cas négatifs, 2 malariés, 2 traités au néosalvarsan. Distingue parmi les formes à bouton : des formes de reproduction, d'épaisseur normale à spires régulières, à petit bouton à une ou deux extrémités, des formes de dégénérescence plus épaisses, à spires petites, à bouton plus volumineux. Considère les formes enroulées comme simplement accidentelles.
34. AARS (Ch.-G.). — Le tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. — *Nederl. Maandschr. v. Geneesk.*, an. 15, n° 4-5 pp. 207-222, 1928. — A vu des nids de spirochètes qu'il croit en rapport avec une embolie par circulation sanguine. Pense que grâce à leur quantité, les parasites peuvent arriver à pénétrer dans le parenchyme nerveux, mais seulement après plusieurs années.
35. AARS (Ch.-G.). — Localisation du tréponème pâle dans le cerveau. — *Archiv. neurol. et psychiatrie*, t. 23, pp. 514-520, mars 1930 (articles remis le 15 mars 1929).
Archiv. neurol. et psychiatrie, t. 23, p. 514-520, mars 1930 (articles remis le 15 mars 1929).

A étudié 30 cas de paralysie générale et trouvé 9 fois le spirochète ; a utilisé, légèrement modifiée, la méthode de Jahnel qu'il considère comme la meilleure.

A trouvé des spirochètes au niveau de : gyrus rectus, gyrus frontalis inferior et superior, gyrus centralis anterior et posterior, corne d'Ammon, lobe pariétal, gyrus occipitalis, thalamus, insula, corps striés et locus niger.

N'en trouve pas dans moelle, protubérance, cervelet, méninges.

Pour étudier l'histologie : technique de Nissl, bleu de Toluidine.

Localisation générale : partie antérieure du cerveau ; dans toutes les couches de Broadman ; très peu dans la substance blanche.

Arrive aux mêmes conclusions que Jahnel : spirochètes dans toutes les couches grises, souvent en amas à la limite entre substances les couches grises, souvent en amas à la limite entre substances grise et blanche. Localisation par rapport aux vaisseaux : très peu d'auteurs ont vu des parasites dans les vaisseaux, le plus souvent illusion d'optique.

En règle, les spirochètes sont autour des vaisseaux ou dans leurs parois. Dans la syphilis cérébrale (en a étudié 3 cas) les spirochètes sont au niveau des vaisseaux exclusivement. Quant ils sont nombreux dans le tissu et manquent au niveau du vaisseau, possibilité de capillaire de néoformation. Fréquents autour des cellules, ils sont très rares dedans ; n'en a jamais vu. Dans deux cas malariés, pas de tréponèmes.

36. AIRAGHI (A.). — Le spirochète pâle dans le cerveau des paralytiques. — *Gaz. Med. de Sicile*, Catania, 1913, t. XVI, pp. 319-322. — N° non retrouvé.

37. BEHR. — Congrès des Aliénistes, mai 1920, Hanovre. *Allg. Zeitsch. fur psychiat.*, vol. 76, p. 422. — Les spirochètes sont de préférence dans le cortex du lobe frontal, dans les couches moyennes et profondes. En a trouvé dans le cervelet, pas dans la moelle. Se localisent autour des vaisseaux et dans leurs parois.

38. BIELETZKY. — Le tréponème dans la paralysie générale. — *F. Sowjet unions Kongr. d. Neurol. u Psychiat.*, 1927. — *Neurol. Centralbl.*, 1928, p. 481, t. 49.

Pourcentage des résultats positifs 50 %, jusqu'à 75 % pour l'au-

teur sur 20 cas ; dans cinq un peu anormaux, n'en a pas trouvés. Quand mort le jour de l'ictus : parasites très nombreux ; quand ictus plus ancien, moins abondants. Signale que le tréponème a été trouvé dans le sang et le rein.

39. BIELETZKY. — La paralysie générale considérée comme une spirochètose. — *Z. Neuropat.*, n° 6, pp. 25 bis-35, 1931 (Russie). — *Neurol. Centralbl.*, 1932, t. 64, p. 566. — Recherche des rapports entre la clinique et la présence de spirochètes. Sur 17 cas, 3 compliqués d'infections mortelles, pas de spirochètes ; 14 morts de marasme ou d'ictus. Dans les cas morts d'ictus, beau coup de tréponèmes mais en état de lyse et de phagocytose. Quand on a examiné le jour qui suivait l'ictus, on n'en trouvait déjà plus. Pense que l'ictus est une poussée spirochétienne. En même temps destruction en masse des spirochètes.
40. BIELETZKY. — *Virchows Arch.* 288, pp. 346-369, 1933. — *Neurol. Centralbl.*, 1933, t. 67, p. 756. — Analogie au précédent.
41. BERTOLUCCI (I.). — Recherche du spirochète pâle dans la paralysie progressive ; formes atypiques et endocellulaires. — *Rassegna di studi psichiat.*, Siena, 1921, t. II, fasc. 5-6, pp. 222-259. — Une ligne droite ou un peu ondulée ; des formes présentant à une ou deux extrémités un anneau ou une masse ronde ou ovale, des formes en anneau complètes, ou encore lisses, en partie ou en totalité. Certaines, très ténues, portent des granulations sur la partie convexe de leurs spires. Parfois division longitudinale ou transversale. Parfois granulations côte à côte, en série, ressemblant à un spirochète. Le plus souvent, les parasites forment un réseau autour des cellules ; parfois aussi formes endocellulaires.
42. BOUMANN (L.) et S.-T. BOK. — Répartition des spirochètes dans un cerveau de P. G. juvénile. — *Nederlandsch. tijdschr. v. Geneesk.*, vol. 68, 2, N° 13, pp. 1611-1614, 1924 (Hollande). — *Neurol. centralbl.*, 1924, p. 453, t. 39. — Très nombreux spirochètes dans le cerveau. Surcoloration par méthode de Nissl. Pas de spirochètes dans la pie-mère ni la substance blanche. Au contraire, très nombreux dans le cervelet. Aucun dans les cellules ganglionnaires. Les amas n'avaient que des rapports très va-

riables avec les vaisseaux. Le maximum de parasites était en général au maximum des lésions histologiques.

BRAVETTA (E.). — Sur la présence de spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Bulletino della Soc. Med. di Pavia*, N^{es} 1-2, 1921. — N^o non retrouvé.

BRAVETTA (E.). — Spirochètes et infiltrats dans le diagnostic post-mortem de la P. G. — *Soc. Med. Chir. di Pavia*, 9 déc. 1921. — *Policlínico Sez. prat.*, p. 132, 23 janvier 1922. — N^o non trouvé.

BRAVETTA (E.) et BATTISTESSA (P.). — Paralyse générale atypique et distribution unilatérale de spirochètes. — *Boll. d. Soc. Med. chir. di Pavia*, 16 mars 1923, t. XXXVI, pp. 203-218. — Malade ayant présenté des crises jacksoniennes à gauche. Les spirochètes étaient exclusivement localisés dans la région motrice droite du cerveau.

CARP. — Sur la localisation du spirochète dans le cerveau des P. G. — *Neurol Centralbl.*, 1927-1928, p. 592, t. 48. — A trouvé avec la méthode de Jahnelt des amas de spirochètes selon les données de Hauptmann. — Répartition vasculaire du type décrit par Jahnelt.

CIA (F.-M.). — Biopsie cérébrale, 3 cas. — *Semana med.* 2, pp. 888-892, 29 septembre 1932. — N^o non trouvé.

CLARK. — Méthodes de Photographie du spirochète pâle dans la P. G. — *J. of mental science*, 71, 295, pp. 721-722, 1925. — Nombreux procédés de photographie en noir et en couleur. — N^o non retrouvé.

COPPOLA (A.). — Recherches sur le spirochète de la Paralyse progressive. Contribution à l'étiopathogénie de la neurosyphilis. — *Atti del V. Congresso della Soc. Ital. de neurologia*, 19-21 oct. 1921 ; *Riv. di Patol. Nerv. e mentale Firenze*, janvier-avril 1922, t. XXVII, fasc. 1-4, p. 346. — Sur 19 cas. 13 positifs dont 11 P. G., 1 tabès, 2 P. G. juvéniles par syphilis héréditaire. — Sièges : 2^o et 3^o couches de l'écorce des lobes frontaux. Rarement dans la substance blanche immédiatement corticale ;

une fois dans substance grise du plancher de le 4° ventricule, aucun dans le cervelet. Deux fois, peu nombreux dans les couches profondes de l'adventice de l'aorte ; aucun dans : fémur, rate, testicules. Dans l'écorce, trois aspects : disposition disséminée ; par nids, essaims, bouquets ; périvasculaire. Tant que le spirochète reste localisé dans la partie mésodermique, de la base du cerveau, c'est de la syphilis cérébrale ; quand il rompt la barrière névroglie périvasculaire et envahit par poussées la substance grise, c'est de la P. G.

50. COPPOLA (A.). — Sur les rapports des spirochètes et des vaisseaux dans l'écorce et dans la paralysie progressive. — *Giornale di Acad. di Med. di Torino*, mai-juin 1922, an 85, n^{os} 5-6, pp. 295. — N^o non retrouvé.
51. DIETERLE (Robert). — Le spirochète dans le système nerveux central des P. G. — *Am. Journ. of psychiat.*, vol. 7, n^o 4, p. 319, 1928 ; *Neurol. Centralbl.*, 1928, t. 50, p. 255. — 12 cas (observations) confirme les résultats de Jahnel. Répartition disséminée, en essaims, périvasculaire. Pas de spirochètes, dans les plexus choroïdes ni dans la substance blanche. Très nombreux quand la mort survient en état de confusion mentale aiguë. Le spirochète envahit le système vasculaire de l'écorce et des noyaux gris centraux.
52. FIOCCO (G.-B.) et MINASSIAN (P.). — Le spirochète pâle dans la substance cérébrale des P. G. — *Riv. Veneta di sc. Med. Veterinaria*, 1914, t. LXI, pp. 135-137 ; *Neurol. Centralbl.*, 1916, p. 100. — Dans zone rolandique et circonvolution cérébrale d'un P. G. avec antécédents syphilitiques, ont trouvé des spirochètes. Les circonvolutions de la base et les méninges n'en contenaient pas.
53. GEBER-BENEDECK et TATAR. — Présence de spirochètes dans la substance grise. — *Wiener Klin. Woch.*, 1913, n^o 38 ; *Neurol. Centralbl.*, 1914, p. 56. — 14 P. G., 1 cas positif. 7 autres cas toujours négatifs.
54. GIANELLI (Augusto). — Spirochètes pâles dans le système nerveux central d'un fœtus à terme d'une démence paralytique. —

Policlinico, seziona pratica, t. XXXIV, pp. 3-5, 1^{er} janv. 1917. — A trouvé des spirochètes dans l'écorce près des cellules nerveuses ; dans le cervelet, au niveau de la couche des grains et dans les coupes longitudinales de la moelle.

GRAND (A.-K.) et KIRKLAND (H.-T.). — Spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Journ. of ment. Science*, vol. 73, n° 303, pp. 595-601, 1927 ; *Neurol. Centralbl.*, 1928, p. 370, t. 49. — 50 cas avec méthode de Jahnke (moins bons résultats avec autres techniques). Spirochètes dans 62 % des cas. Attache grande importance au temps entre autopsie et mort. Spirochètes plus fréquents dans les cas aigus que dans les cas chroniques. 4 formes juvéniles, toutes 4 positives. Dans les cas traités (malaria, trypanosome, phlogétose), moins d'examen positifs, peu de tréponèmes, localisés dans zone corticale à vascularisation riche, et, en général pas d'amas. Le gyrus rectus est le point de prédilection. Ont trouvé des spirochètes deux fois dans l'aorte, une fois dans les capsules surrénales.

GRIMALDI (L.). — Spirochete pâle et paralysie générale. — *Ann. di Neurol.* Naples, 1922, t. 39, pp. 22 à 48. — Revue d'ensemble. Bonne Bibliographie.

HAUPTMANN (A.). — Sur la répartition en foyer des spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.* Berl., 1919, t. XLV, pp. 59-95, et suite : pp. 165-182, 2 pl. — A propos de 2 cas semblables, spirochètes en foyer irrégulièrement distribués dans la corticale (couches profondes), surtout lobe frontal. Dans lobe occipital, cervelet et ganglions centraux, spirochètes disséminés, distribution analogue dans les deux hémisphères. Pas de différence entre circonvolutions superficielles et profondes. Foyers arrondis, présentant un noyau central et une couronne périphérique. Les spirochètes du noyau sont irréguliers, d'aspect cassé, mal imprégnés, bruns, fins (les « ombres ») quelques formes épaisses à spires irrégulières. Ceux de la couronne sont bien formés et bien imprégnés. La disposition des parasites est très irrégulière. A vu des formes enroulées (un peu partout) et des formes très tassées par enroulement à l'extrême (surtout dans les foyers d'ombres). Au centre du noyau : vaisseau, qui peut en être le point de départ, ou être

néoformé secondairement. Jamais de formes endocellulaires, en tous cas très rares. A vu des spirochètes dans la paroi vasculaire intacte, jamais en train de la traverser, parfois dans l'espace lymphatique. Pas de rapports entre l'infiltration périvasculaire et la présence ou l'abondance des spirochètes.

58. HAUPTMANN. — Rapports des spirochètes avec les vaisseaux de l'écorce cérébrale de P. G. — *Réunion neurol. et psych. de Baden-Baden*, 31 mai et 1^{er} juin 1919 ; *Neurol. Centralbl.*, 1919, t. 38, pp. 725-726. — Pas de rapports bien déterminés. Parfois spirochètes nombreux dans la paroi et dans la gaine vasculaire, aucun dans le tissu voisin ou inversement. Parfois aussi amas périvasculaires avec ou sans spirochètes dans la paroi. En règle, d'ailleurs, la paroi des vaisseaux ne contient de spirochètes que si le tissu environnant en présente aussi. Les vaisseaux pourraient n'être qu'un obstacle accidentel, Migration des spirochètes des vaisseaux dans les **tissus et inversement**.
59. HAUPTMANN (A.). — Spirochètes et vaisseaux de l'écorce cérébrale de P. G. — *Ztschr. f. d. ges. Neurol. neuropsych.* Berl., 1920, t. LVII, pp. 122-173, analyse ; *Neurol. neuropsych.*, 1921, t. I, pp. 111-112. — Etude sur la propagation des spirochètes de la P. G. dans les tissus ectodermiques et mésodermiques. L'ictus est une poussée spirochètienne. Reprend article précédent. Insiste sur l'absence d'artérite des capillaires même si spirochètes dans leur paroi. Cherche l'explication dans les modifications biologiques du virus et le trouble des moyens de défense de l'organisme.
60. HAUPTMANN (A.). — La clinique et la pathogénie de la P. G. à la lumière de la constatation des spirochètes. — *Ztsch. f. d. ges. neurol. u. psych.* Berl., 1921, t. LXV, p. 254. — Dans les cas de mégalomanie, 90 % de résultats positifs et même spirochètes nombreux ; dans les autres cas, 50 %.
61. HERMEL (H.). — Association médicale de Hambourg : séance du 15 avril 1919. — *Neurol. Centralbl.*, 1919, p. 640. — Par méthode de Jalinel a eu de nombreux cas positifs dont l'un surtout très riche en spirochètes. Siégeant dans la couche corticale, disposition irrégulière. Ça et là, image de parasites en-

docellulaires ou dans les parois des vaisseaux. Jamais dans leur lumière. Forte infiltration périvasculaire gagnant le parenchyme. Cet aspect est habituel dans les cas de mort en ictus.

HERMEL (H.). — Sur la présence de spirochètes dans la P. G. — *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. psychiat.* Berl., 1921, t. LXXIII, fasc. 4-5, pp. 419-432 ; *Neurol. Centralbl.*, 1922, t. 29, p. 73. — A constaté des spirochètes dans 86 % des cas. Pas de spirochètes dans les formations gommeuses ou leur voisinage immédiat ; la présence des spirochètes paraît en rapport avec un état évolutif. Recherche négative dans l'artérite syphilitique des petits vaisseaux de la corticale.

HOFFMANN. — Présence du spirochète de la syphilis dans le cerveau des P. G. — *Réunion de Neurol. et Psychiat. du Sud-Ouest à Baden-Baden*, 24-25 mai 1918 ; *Centralbl. Neurol.*, 1918, p. 532. — A examiné de nombreux cerveaux par plusieurs techniques. A vu dans l'écorce des foyers sphériques ayant un noyau central où les spirochètes sont mal imprégnés et une couronne périphérique où ils sont nets et bien colorés. A vu des spirochètes traversant les parois vasculaires. Dans les foyers anciens, multiplication des cellules gliales, au sein desquelles a vu des spirochètes intacts. Pense que ces cellules ont un pouvoir phagocytaire. Les foyers de spirochètes sont d'ailleurs rares et peuvent échapper à l'observation.

IGERSHEIMER (J.). — Présence de tréponèmes dans les voies optiques au cours de la P. G. — *Deutsche Med. Woch.*, t. XLVII, n° 26, 30 juin 1921, p. 73. — A trouvé deux fois des tréponèmes dans la substance grise voisine des voies optiques. — *Deutsche Med. Woch.*, t. LXII, n° 23, 4 juin 1926. — Examine en vain 5.000 coupes.

JACQUET (L.) et SEZARY (A.). — Des formes atypiques et dégénératives du spirochète pâle. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1^{er} fév. 1907, t. 24, p. 114. — A propos d'une surrénalite syphilitique traitée, très améliorée, puis morte par hémorragie cérébrale. Descriptions de nombreuses formes atypiques : type classique ; formes étirées en leur milieu ou à une des deux extré-

mités ; ce segment rectiligne est fragmenté en tronçons minuscules, ou en points plus ou moins volumineux ; formes non déformées mais très amincies à spires fines et serrées ; à spires irrégulières, larges, inégales ; à spires anguleuses ou en ligne droite très fine ; formes granuleuses en totalité ou ponctuée avec parfois courtes chaînettes intermédiaires. Ce ne sont pas des artefacts. Ces formes ne se voient pas dans les syphilis jeunes non traitées ; au contraire, Schaudinn en a reproduit in vitro par action de la glycérine.

65. JACQUIN (G.) et LAIGNEL-LAVASTINE. — P. G. juvénile avec autopsie. — *L'Encéphale*, an IX, n° 1, pp. 23-31, 10 janv. 1914. — P. G. juvénile par hérédo-syphilis chez jeune fille de 20 ans. Etude anatomique et histologique des lésions. Dans deux fragments de l'écorce du lobe frontal gauche, recherche négative de spirochètes après examen de 30 coupes.
66. JAHNEL. — Etudes sur la P. G. 3 articles. — *I. Arch. Psych.*, pp. 798-809, t. 56, 1916. — Rareté des résultats positifs à cause de distribution en foyers ; nécessité d'examen systématiques des circonvolutions. A l'ultramicroscope, à l'état vivant, propriétés caractéristiques, mobilité souvent atténuée. Dans un cas, au niveau du lobe frontal, quantité prodigieuse, plus que dans toute infection primaire. Hoffmann dit que le tréponème a une rotation autour d'un axe, des mouvements pendulaires, progresse et recule ; quand arrive au contact d'une cellule, s'immobilise alors que la rotation et de légers mouvements de latéralité persistent. Pour Hoffmann, la longueur des spires est de 1 à 1,2 μ , la profondeur 1 à 1,5 μ , l'épaisseur 0,25 μ , le nombre des spires de 8 à 12, parfois plus. Rond à la croupe. Se demande si la P. G. relève d'un type déterminé. Schaudinn et Herxheimer ont décrit des filaments terminaux. Le périplaste (Noguchi) est la substance qui se trouve autour d'un filament axial. Par le Giemsa coloration rougeâtre (les non-pathogènes sont bleuâtres). Herxheimer a décrit des renflements centraux et terminaux, des corpuscules qui seraient des enroulements des extrémités des spirochètes. Possibilité de déformations artificielles, de spirochètes d'aspect normal à l'ultra, de type différents sur coupes (Sowade). Stade d'enroulement, formes en boucle de Levaditi ;

formes en anneaux aux extrémités ; voire des nœuds. Parfois corpuscule terminal en forme de bouton ; parfois formes courtes avec deux corpuscules terminaux ; formes rectilignes ; autres corpuscules décrits par Noguchi : ronds et réfringents, isolés ou insérés sur le périplast des spirochètes latéralement, peu nombreux, $0,75 \mu$ de diamètre, paraissent en rapport avec le développement des spirochètes. Noguchi les appelle spores. Noguchi, dans certaines cultures, a vu des granulations très réfringentes, diamètre $0,02$ animées d'un mouvement moléculaire très actif. Si l'on attend plus longtemps, grains de plus en plus nombreux jusqu'à laisser un simple filament à nu. Les grains seraient le périplast. Quand on en porte sur milieu frais, des spirochètes typiques apparaissent, provenant de ces granulations ou d'autre chose. Noguchi a cherché ces formes granuleuses en l'absence de formes spiralées ; cela est très difficile à cause des dépôts d'argent. Selon le stade de division, Noguchi décrit plusieurs types (en trois fragments, en Y, en V), les fragments de division peuvent être isolés ou rattachés par un filament fin ; on rencontre dans les cultures des divisions longitudinales. Meierowski pense que le tréponème se reproduit par spores latérales ou terminales.

II. *Arch. f. Psych.*, t. 57, 1917, pp. 382-407. — Morphologie. Habituellement tour de spire régulier, parfois un peu aplati au milieu, possibilité de formes étirées partiellement ou entièrement — spires irrégulières. L'axe du spirochète peut être droit, en arc, arrondi. Existence de formes épaisses. Il existe sur les formes annulaires ouvertes ou fermées ; parfois enroulées aux deux extrémités formant 1 ou 2 petits anneaux. Importance des formes granuleuses. Les formes raccourcies, enroulées, sont peut-être des formes de dégénérescence. Ces formes n'ont rien de spécial à la P. G. A vu beaucoup de formes raccourcies après mort par ictus ; les poussées tréponémiques ne durent que quelques jours et sont suivies d'une régression rapide. Se demande si aux dépens des formes dégénérées peuvent naître des formes typiques. Il est possible que le spirochète émigre vers le tissu cérébral à la période secondaire et pour cause inconnue reprenne sa vitalité après de longues années, en donnant la P. G. Croit à la réalité des migrations des spirochètes ; les parasites dans le cerveau ne sont pas venus d'ailleurs et ne se multi-

pliant pas ; a vu des végétations considérables ressemblant à des cultures.

III. *Arch. f. Psych.*, 1917, t. 57, pp. 847-866. — Travail sur les techniques. A l'ultramicroscope spirochètes vivants pendant plusieurs heures et jusqu'à 40 heures, après la mort. Les diverses techniques données sont rapportées à la bibliographie des Techniques. Donne ici ses techniques.

67. JAHNEL (F.). — Sur la présence de spirochètes dans le cervelet dans la P. G. — *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. Berl.*, 1917, t. XXXVI, pp. 335-339; *Neurol. Centralbl.*, 1917, p. 58. — Dans deux cas a vu dans le cervelet des spirochètes à l'ultramicroscope. Dans un cas, dans le vermis ; dans l'autre, dans les hémisphères. Dans un troisième cas, spirochètes sur coupes dans la couche molléculaire disposés en tous sens sans rapports avec les vaisseaux en foyers plus ou moins bien limités, parfois auprès des cellules de Purkinje et dans la couche des grains. N'en a pas trouvé dans la substance blanche. Pas de résultats positifs dans la P. G. juvénile.
68. JAHNEL (F.). — Réunion de Psychiat. et Neurol. Allemands à Dresde, 6 janv. 1917. — *Neurol. Centralbl.*, 1917, p. 167. — Repris et détaillé dans le suivant. Après la communication Ganser demande si les lésions sont en rapport avec l'abondance des spirochètes. Réponse de Jahnel : les spirochètes ne restent pas longtemps au même endroit et les modifications histologiques se font plus tard.
69. JAHNEL (F.). — Sur la localisation des spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Neurol. Centralbl.*, 1917, t. XXXVI, pp. 402-406. — La localisation en foyer explique les cas négatifs. A pu examiner 100 cerveaux sans résultats. A l'ultra, assez nombreux résultats positifs après ponction ou sur fragment recueilli sur le cadavre. Dans ce dernier cas, mobilité atténuée. A essayé diverses techniques ; avec le Giemsa a eu de bonnes colorations, mais technique très capricieuse ; donnera plus tard procédé personnel. Localisation — décrit 2 types de répartition, avec transition : forme en foyers circonscrits, en essaims d'abeilles ; forme à répartition diffuse irrégulière, la plus fréquente. Siège : substance grise, jamais dans la substance blanche. A la limite

a pu voir de véritables colonies à la façon d'une culture. En a trouvé dans toutes les couches ; parfois couche superficielle, parfois pie-mère. En a vu le long des vaisseaux et dans leur paroi ; jamais dans le sang. Présence dans les noyaux gris centraux (noyau lenticulaire plusieurs fois), le cervelet ; prédilection pour le lobe frontal puis pariétal et temporal ; très peu dans le lobe occipital. Conclut à rapports directs entre la maladie et les spirochètes présents dans le cerveau des P. G.

70. JAHNEL (F.). — Sur la présence des spirochètes dans les noyaux gris centraux. — *Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 1917, t. XLII, p. 586 ; *Neurol. Centralbl.*, 1918, p. 57. — Présence une fois dans le noyau caudé, 3 dans le noyau lenticulaire, jamais dans le thalamus ; pas d'amas. Présence parfois dans les traînées blanches qui traversent le noyau lenticulaire.

71. JAHNEL (F.). — Sur le spirochète pâle dans la P. G. — *Dermat. Ztschr.*, 1917, t. XXIV, pp. 604-620. — Important travail d'ensemble. 8 microphotographies. Rappelle certaines données déjà publiées. Rapports vasculaires ; méthodes de colorations ; valeur de l'ultra-microscope qui montre le spirochète identique au tréponème des autres lésions syphilitiques ; quand le spirochète restait en partie pénétré dans la substance cérébrale, mouvements de vrille donnant une impression de pénétration. Avec Giemsa même aspect que dans les autres produits syphilitiques. Reprend les diverses formes atypiques qui sont identiques à celles des autres lésions syphilitiques ; formes enroulées qui prédominent dans la 2^e couche, petites étoiles à 4 branches ; a vu une fois deux petits anneaux dans un dendrite. Le périplast peut disparaître laissant un fin filament à spires régulières. Parfois il est ramassé, volumineux à une extrémité ; à l'autre, le filament axial est à nu. Croit à la réalité des formes fines. Existence de formes arrondies et en pyramides. Parfois formes raccourcies prédominantes. N'a jamais vu de spirochète chez P. G. mort d'affection fébrile, souvent quand ictus, admet les poussées spirochétiennes. On peut trouver de nombreux spirochètes dans des zones apparemment saines et inversement.

72. JAHNEL (F.). — Sur quelques rapports des spirochètes avec les pro-

cessus pathologiques. — *Ztschr. f. d. ges. neurol. u. psychiat.*, 1918, t. XLII, fasc. 1 et 2 ; *Neurol. Centralbl.*, 1918, p. 65. — Les spirochètes sont parfois très rares. On doit toujours en trouver. La fièvre ne peut tuer tous les spirochètes.

73. JAHNEL (F.). — Présence de spirochètes dans les espaces péri-vasculaires de la substance blanche. A trouvé dans la substance blanche immédiatement sous-corticale des foyers péri-vasculaires très riches en spirochètes le plus souvent atypiques. La substance grise sus-jacente était riche en spirochètes diffus.
74. JAHNEL (F.). — Constatations sur le spirochète de la P. G. — *Neurol. Centralbl.*, 1919, t. XXXVIII, p. 726. — De suite après la mort, le spirochète aurait une mobilité variable suivant les points envisagés. Possibilité de stades différents de développement biologique. Dans ce même cas, inoculation positive au lapin après 7 mois. Présence de foyers brunâtres contenant des spirochètes. Rappelle les formes en foyers péri-vasculaires et les formes diffuses avec transition (microphotographies). Les foyers sont ovales, ronds, en champignons, etc... Parfois, foyers plus étendus sur une des faces d'un vaisseau d'où parasite d'un seul côté à la coupe.
75. JAHNEL (F.). — La paralysie générale. — Article important dans « *Handbuch der Neurologie* » de O. Bumke et O. Forster. Vol. XII, pp. 647-731. — Article d'ensemble très complet mettant au point les données les plus récentes sur la question. Abondante bibliographie sur la P. G. Plusieurs dessins et microphotographies.
76. JAHNEL (F.). — Les stades de développement biologique et morphologique du spirochète dans le cerveau des P. G. — *Neurol. Centralbl.*, 1931, t. 61, p. 594. — Existence probable d'un cycle évolutif ; les formes décrites par Levaditi, Schoen et Sanchis-Bayari seraient des formes de dégénérescence, des phases de destruction ; les formes courtes sont une indication de développement assez important, les formes longues indiquent des conditions défavorables de nutrition.
77. JAKOB (A.). — Démonstration de spirochètes dans le cerveau des P.

G. — *Arztlicher Verein in Hambourg*, séance du 28 oct. 1913 ; *Centralbl. f. Neurol.*, 1914, p. 135. — Vérification des recherches de Noguchi. Inoculations au lapin encore sans résultat. Deux cas positifs à l'ultramicroscope (une P. G. rapide, une forme plus lente).

78. KIEWE (Paul). — Spirochètes et cellules argentées « Silberzellen ». — *Ztschr. f. Neurol.*, t. 134, pp. 596-604, 1931 ; *Neurol. Centralbl.*, 1932, t. 62, p. 617. — Comprend sous ce nom avec Steiner des cellules argentophiles comprenant des débris probables de spirochètes. A trouvé des cellules 48 fois dans 50 cas de P. G. 5 fois plus que les spirochètes. Donne description et localisations. 11 planches. Coupes très minces avec éosine et bleu de méthylène et fixation dans le liquide de Dubosc-Brésil-Bonus. Conclut qu'il s'agit principalement de lymphocytes, de cellules d'oligo-dendroglie et de microglie,
79. KREBSBACH (F.). — Sur la présence de spirochètes dans le cervelet des P. G. — *Thèse Fribourg en Br.*, 1919. — 4 cas positifs sur 5. Les spirochètes sont, soit diffus, soit isolés, dans les couches molléculaires et granuleuses. Tous parallèles en traînées ; jamais de tassement autour des cellules ganglionnaires, ni des cellules de Purkinje, amas diffus autour des capillaires.
80. KRYSZTAŁOWICZ et SIEDELECKY. — (Cités par Sioli). — *Arch. F. Psychiat.*, 1919, t. 60, p. 429. — Se sont occupés de formes atypiques, ont décrit des formes entortillées et épaissies.
81. LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI. — Présence de tréponème pâle dans le cerveau des P. G. — *Soc. Biol.*, 19 avril 1913, pp. 794-797. — 24 cerveaux examinés, 2 cas avec tréponèmes. Méthodes : de Levaditi, ultra Fontana-Tribondeau, encre de chine.
82. LEVADITI, MARIE, BANKOWSKI. — Présence de tréponème pâle de Shaudin dans le cerveau des P. G. — *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, 9 mai 1913, pp. 257-259. — Huit cerveaux frais examinés par frottis (Fontana-Tribondeau et ultra) avec huit fois des spirochètes (P. G. morts en ictus). Intervention de M. Milián qui croit au rôle associé de la tuberculose.

83. LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI. — Présence constante des tréponèmes dans le cerveau des P. G. — *Soc. Biol.*, 10 mai 1913. — 6 cas examinés, 6 cas positifs ; examen direct sur frottis ; abondance variable (P. G. morts en ictus).
84. LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI. — Le tréponème dans le cerveau des P. G. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1913, t. XXVII, p. 1.009. — Ont eu 3 cas positifs sur 32 (par méthode Levaditi). Reprennent la question avec 9 cerveaux frais ; sur coupes un cas positif ; par ultra, frottis et Fontana-Tribondeau 8 cas positifs (P. G. morts en ictus). Localisation : substance grise en foyers. Conclusion : la P. G. est due aux tréponèmes et aux lésions consécutives ; les parasites procèdent par poussées laissant derrière eux la sclérose et passant à des circonvolutions saines ; l'ictus apoplectique est dû à des poussées tréponémiques aiguës, surtout au niveau des zones motrices. Les tréponèmes peuvent persister longtemps (obs. de 7 ans).
85. LEVADITI, SCHÖN et SANCHIS-BAYARRI. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1928, t. 42, p. 475. — Les ganglions lymphatiques des lapins syphilitisés contiennent rarement des tréponèmes, mais ils sont fréquemment virulents. Décrivent nombreux types anormaux de tréponème pâle : monoliformes, filamenteux, aplatis, avec renflement terminal ou non, raccourcis, en boucles plus ou moins fermés et serrés, en pelotes, en virgule, en point d'interrogation, en granulations de 0,3 à 0,4 ou beaucoup plus petites. Pensent que le spirochète présente tout un cycle ; ont vu des formes granuleuses après traitement. Rappelent les cas de P. G. sans tréponèmes (Marchand) et l'insuccès thérapeutique expliqué peut être par des formes de résistance.
86. LHERMITTE. — La P. G. — *Centenaire de la thèse Bayle*, 1822-1922, VII, p. 52, 1922, Masson et Cie, Paris. — Résume l'ensemble de la question surtout du point de vue histologique ; nous nous en sommes inspiré dans notre aperçu anatomo-pathologique.
87. MAC INTOSH et FILDES. — Existence de spirochètes pâles dans l'encéphalitique parenchymateuse chronique. *Brain*, vol. XXXVII, fasc. 3-4, pp. 401-407, mars 1915. — 7 cas examinés ;

6 recherches à l'ultramicroscope, 3 sur coupes (méthode de Noguchi), spirochètes dans la substance grise sans rapports avec cellules, vaisseaux et infiltrats. 5 autres cas avec manifestation aiguë terminale négatifs. Dans un cas spirochètes dans les méninges.

8. MANOUELIAN (Y.). — Recherches histomicrobiologiques sur la P. G. Existence de tréponèmes dans le cytoplasme des cellules nerveuses de l'écorce cérébrale. — *C. R. Acad. des sciences*. Paris, 1922, 24 avril, t. CLXXIV, pp. 1.134-1.136. A vu des spirochètes dans le cortex et en particulier dans le cytoplasme des cellules nerveuses. Admet le processus suivant : tréponémé dans la pie-mère en réserve, passage par les entonnoirs de cette membrane dans les gaines périvasculaires du cortex, l'espace lymphatique, puis le système nerveux ; lymphangite et encéphalite syphilitique. Certains pénètrent dans la cellule nerveuse où ils se trouvent protégés contre les médicaments et constituent des réserves de virus.
9. MARCUS (H.). — Spirochète pâle dans les Plasmazellen dans la P. G. — *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. psychiat.*, 1914, t. XXVI, pp. 245-250, 1 pl. — *Neurol. Centrabl.*; 1916, p. 49. — Spirochètes dans les plasmazellen près de la paroi vasculaire, aucun dans les cellules nerveuses ni névroglies. 2° et 3° frontales.
10. MARI (A.). — Rapports entre le spirochète et le tissu nerveux et les lésions inflammatoires de la P. G. — *Rivista di Pat. Nerv. e Mentale*, t. 38, sept.-oct. 1931, pp. 597-609. — Rappel historique et bon résumé de la question. Pour la coloration du fond à utiliser le liquide de Pianese (vert malachique 0,5, fuschine acide 0,1, eau distillée 150 cc., alcool à 95° 50 cc.) dont les résultats sont bons mais capricieux. Les spirochètes sont extracellulaires par rapport aux cellules nerveuses, microglies, névroglies et aux plasmazellen. A trouvé les spirochètes dans le lobe frontal surtout, parfois dans les espaces périvasculaires, une fois dans un vaisseau ; une seule fois dans la substance blanche. Dans les cas longuement traités par arsénobenzol, très peu de spirochètes. A essayé de nombreuses méthodes, préfère sur bloc celle de Jahnke, sur coupes celle de Kanzler. Bonne bibliographie.

91. MARIE (A.). — XVII^e Congrès international des sciences médicales. Londres, 6-12 août 1913, voir *P. M.*, 20 sept. 1913, p. 770. — La P. G. est due à pullulation des tréponèmes dans l'écorce et les lésions consécutives. Evolution par poussées, foyers consécutifs laissant après eux une sclérose analogue à celle du chancre. Les zones macroscopiquement les plus lésées ne sont pas celles où il y a le plus de tréponèmes ; l'ictus est en rapport avec les poussées.
92. MARIE, LEVADITI et BANKOWSKI. — Présence de tréponèmes pâles dans le cerveau des P. G. — *Bull. de la Soc. de Méd. Mentale*, an. VI, pp. 178-182, avril 1913. — Apporte trois séries de préparations avec nombreux spirochètes. 3 cas sur 30 ont été positifs.
93. MARIE, LEVADITI et BANKOWSKI. — Présence de tréponème pâle dans le cerveau de 3 P. G. — *Soc. Med. des Hôpit. de Paris*, 25 avril 1913, pp. 881-885. — *Reprise communication Soc. Biol.*, 19 avril 1913, pp. 794-797.
94. MARINESCO (G.). — Préparation avec spirochètes dans l'écorce d'un P. G. 3^e frontale coupes présentées par Gilbert Ballet où l'on voit très nettement les spirochètes dans la 3^e couche. — *Soc. de Psychiat.*, mai 1913.
95. MARINESCO (G.). — Rapports entre le spirochète pâle et les lésions cérébrales des P. G. — *Arch. f. dermat. u Syphil.*, t. CXIX, 1914, p. 282. — La P. G. est une spirochétose diffuse du cerveau sans lésions en foyers ; les spirochètes sont en groupes et émigrent dans les espaces libres entre névroglie et substance nerveuse.
96. MARINESCO (G.) et MINEA. — Association de méningite syphilitique et de P. G. Présence de tréponèmes pâles dans les méninges. — *C. R. Soc. Biol., Réunion de Bucarest*, 6 mars 1913, t. LXXIV, pp. 709-711. — Apporte un cas de méningite syphilitique avec P. G. spirochètes dans les méninges, aucun dans le cerveau. 26 cas de P. G. dans lesquels n'a pu trouver de spirochètes dans le cortex.
97. MARINESCO et MINEA. — Présence de tréponèmes pâles dans la

P. G. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1913, 975-978 (Réunion de Bucarest, 3 avril 1913). — 1^{re} confirmation de la découverte de Noguchi. 1 cas sur 26. Siège : écorce grise. 3^e couche surtout ; distribution en foyer, sans rapports certains avec vaisseau, cellules nerveuses et névrogliales, rarement dans la gaine des petits vaisseaux ; a cru en voir exceptionnellement dans le protoplasma de quelques cellules nerveuses. Jusqu'à 60 par champ ; jamais dans substance blanche.

98. MARINESCO et MINEA. — Présence du tréponème pâle dans un cas de méningite syphilitique associée à la P. G. et dans la P. G. — *Bull. Acad. Méd. Paris*, t. LXIX, p. 235, 7 avril 1913. — Rapportent et confirment communications précédentes à la Soc. Biol.
99. MARINESCO et MINEA. — Présence de tréponème pâle dans le cerveau des P. G. *C. R. Soc. Biol.*, 12 avril 1913, p. 749. — Présentation par Levaditi de préparations contenant de nombreux tréponèmes.
100. MARINESCO et MINEA. — A propos du tréponème pâle dans le cerveau des P. G. (note complémentaire). — *R. N.*, 30 mai 1913, pp. 661-662. — Explication de l'inconstance des résultats : difficulté de la coloration, disposition en foyers quoique dans l'ensemble les lésions soient diffuses.
101. MARINESCO et MINEA. — Relations entre les tréponèmes et les lésions de la P. G. — *C. R. Soc. Biol.*, t. XLXXV, p. 231 (Réunion de Bucarest, 19 juin 1913). — Quelle que soit la méthode, résultats inconstants, Pense que les tréponèmes vont par foyers et se déplacent, laissant sur leur passage des lésions de réaction diffuse ; cellules plasmatiques dans les gaines périvasculaires, pas de lésions d'artérite ; ces lésions sont étendues ; les spirochètes en petits amas. La P. G. est une spirillose.
102. MOORE (J.-W.). — La fréquence de l'organisme de la syphilis dans le cerveau des P. G. — *Journ. of Nervous and mental disease*, 1913, pp. 172-179. — Reprend l'ensemble de la question et ses recherches initiales avec Noguchi ; donne trois observations. Evoque la question de l'identité du spirochète des P. G. et du tréponème pâle et l'approuve sans beaucoup de précisions. Pense

que le spirochète est dans les méninges ou les vaisseaux jusqu'à ce que la barrière rompue permette l'envahissement du parenchyme cérébral. Conclut que la syphilis est bien la cause de la P. G.

103. MOORE (S.-W.). — Démonstration de spirochète pâle dans le cerveau des P. G. — *New-York neurol. Soc.*, 4 mars 1913, *Journ. of nerv. a ment. disease*, 1913, pp. 389-391. — Apporte des microphotographies et rappelle la découverte de Noguchi. Y voit la preuve de l'origine syphilitique de la P. G.
104. MULLER. — *Assoc. Neurol. et Psychiat. Wien.*, séance 12 nov. 1918. — Apporte des préparations par méthodes de Jahnel, contenant des spirochètes.
105. NISSL (F.). — Histopathologie et présence de spirochètes. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u psychiat.*, 1919, t. XLIV, pp. 436-442. — *Neurol. Centralbl.*, 1920, p. 69. — Pense que le processus histopathologique de la P. G. n'est pas purement inflammatoire.
106. NOGUCHI. — Découverte du tréponème dans le cerveau des P. G. — *C. R. Soc. Biol.*, 15 fév. 1913, n° 7, t. LXXIV, pp. 349-350. — A trouvé des spirochètes dans 12 cas sur 70 dans la substance corticale et sous-corticale ; dans toutes les couches du cortex souvent accolés aux cellules nerveuses sans rapports avec les vaisseaux. Jamais dans la pie-mère. Il s'agit de 10 hommes et de 2 femmes âgés de 33 à 60 ans à diverses périodes de la maladie. A commencé nouvelles recherches dont ne veut donner que 2 cas : dans l'un extraordinaire abondance de spirochètes plus qu'il n'a jamais vu de micro-organismes dans n'importe quelle coupe de n'importe quel organe, même le foie d'hérédosyphilitique ; dans l'autre, tréponèmes pâles à l'ultra-microscope. Seul cas où il y soit parvenu.
107. NOGUCHI. — La présence de spirochètes pâles dans le système nerveux central dans la P. G. et le tabès. — *Munch. Mediz. Woch.*, 8 avril 1913, t. LX, n° 14, pp. 737-739. — 48 cas positifs sur 200, sur 12 tabès, 1 seul positif (spirochètes très rares). Localisation : lobe frontal, région rolandique, parfois hippocampe,

corne d'ammon ; siège : écorce, très rarement voisinage des vaisseaux ; décrit rapidement sa technique (voir techniques).

108. NOGUCHI (H.). — Des moyens de reconnaître le tréponème pâle en cultures pures. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXIV, n° 17, p. 984, 10 mai 1913. — Cultures possibles ; distinction avec autres spirochètes par morphologie, caractères des cultures, réactions spécifiques de précipitation et de fixation. Le tréponème pâle cultivé provoque la lutéine-réaction chez le lapin qui a reçu à plusieurs reprises des injections de produits syphilitiques ; la culture peut manquer de propriétés vaccinales, la tréponème cultivé peut être quelque peu déformé.

109. NOGUCHI (H.). — P. G. et syphilis. La découverte du tréponème pâle dans le cerveau des P. G., la transmission du tréponème pâle du cerveau des P. G. au lapin et la production expérimentale de l'encéphalite syphilitique diffuse chez les animaux. — *P. M.*, 4 oct. 1913, p. 805. — Travail d'ensemble, reprend ses communications antérieures, 48 cas sur 200, localisation corticale diffuse ; existence des formes intracellulaires, pas de tréponèmes dans la pie-mère. Etude expérimentale ; a inoculé 36 lapins avec 6 cerveaux frais de P. G. ; a obtenu 2 transmissions avec petits nodules contenant des spirochètes, après 97 et 102 jours ; le tréponème des P. G. est donc pathogène, mais sa virulence est atténuée. N'ayant pas de résultats par inoculation intracérébrale directe, a sensibilisé préalablement les lapins par injections intraveineuses répétées pendant cinq mois de spirochètes morts ou vivants ; a inoculé ensuite 4 lapins non sensibilisés et 12 sensibilisés ; chez les témoins, rien, chez quelques autres, lésions de méningite exsudative d'infiltrat périvasculaire. Dans un cas, quelques rares tréponèmes.

110. NOGUCHI (H.). — Etat actuel de la culture du tréponème pâle. — *P. M.*, 4 oct. 1913, p. 801. — Important article mettant la question au point et donnant de nombreux renseignements sur la culture des spirochètes. Insiste sur la nécessité d'une culture anaérobie. Donne une bonne bibliographie.

111. NOGUCHI (H.). — Certaines altérations des propriétés biologiques des spirochètes en cultures artificielles. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXX, n° 1, janvier 1916, pp. 1-4. — A cultivé divers spiro-

chètes dont le tréponème pâle ; les caractères morphologiques sont conservés ; par contre les caractères biologiques se modifient ; c'est ainsi que le tréponème pâle perd sa virulence après 4 mois. L'odeur dégagée par la culture de certains spirochètes s'atténue peu à peu, puis disparaît.

112. NOGUCHI et MOORE. — Démonstration de tréponèmes pâles dans le cerveau dans la P. G. — *The Journ. of exper. Med. Lancaster*, 1^{er} fév. 1913, pp. 232-138, 1 pl. — Rapportent la découverte du tréponème pâle dans le cerveau de 12 P. G. sur 70. 7 en contenaient très peu, les 5 autres une bien plus grande quantité. Siège : toutes les couches de l'écorce, substance blanche sous-corticale, jamais dans les méninges.
113. NONNE. — Démonstration de spirochètes dans les préparations de cerveaux de P. G. de Noguchi. — *München Med. Woch.*, 1913, t. LX, 1933. — Donne connaissances de préparations de Noguchi où on voit des spirochètes.
114. NONNE. — Préparations de Noguchi contenant des spirochètes. — *Biolog. abteil. d. arzt. ver. ü Hambourg*, séance du 8 avril 1913. — *Neurol. Centralbl.*, 1913, p. 1.063.
115. NONNE. — Revue générale. — *Deutsch. Zitschr. f. nerv.*, t. XLIX, p. 416.
116. PACHECO E SILVA (A.-C.). — Contribution à l'étude du tréponème pâle dans l'écorce cérébrale des P. G. — *Mémoires de l'Hospice de Jucquery Sao Paulo (Brésil)*, an 1, n° 1, 1924, pp. 202-218. — Utilise la méthode II de Jahnelt en fixant directement dans la pyridine et de préférence pyridine usagée. Donne 9 observations avec 6 cas positifs (3 noirs, 1 blanc brésilien, 1 portugais, 1 blanc syrien) et 3 négatifs (blanc brésilien, 1 blanc français, 1 noir brésilien). Etude des spirochètes : a vu trois types : 1) forme longypte (Springer), longs, isolés, à spires bien dessinées, pas de bouton latéral ; 2) forme de taille moyenne, régulière, bien étalés, pas de type particulier, nombreux ; 3) petite taille, très nombreux, fragmentés, granuleux, déformés, en Y « comète » qu'ils considèrent comme des formes de désintégration. Pas de formes intracellulaires ; affinité nette pour les vaisseaux,

en a vu dans la paroi, jamais dans la lumière, fréquence autour des petits vaisseaux, rareté autour des gros. Topographie : 2° et 3° couche pyramidale ; très rares dans substance blanche sous-corticale, jamais dans méninges ; n'a examiné que les lobes frontaux.

117. PACHECO E SILVA (A.-C.). — Contribution à l'étude du tréponème pâle dans l'écorce cérébrale des P. G. — *Arch. Internat. de neurol.* Paris, oct. 1925, 18° série, n° 3, pp. 81-87. — Analyse approfondie de l'article précédent.

118. PACHECO E SILVA (A.-C.). — Localisation du tréponème pâle dans le cerveau des P. G. Considérations thérapeutiques. — *R. N.*, t. II, n° 6, p. 558, déc. 1926. — A étudié 56 cerveaux dont la plupart traités (novar, Hg, Bi.) et 3 malariés ; jamais intracellulaires, donne une figure où les spirochètes sont tassés d'un seul côté d'une cellule, du côté d'un petit vaisseau. Pense que la cellule a été obstacle aux parasites issus du vaisseau. Accepte hypothèse du passage des spirochètes du sang vers les tissus et inversement ; en a vu paraissant traverser la paroi, en particulier au niveau des bifurcations. Dans un seul cas, spirochètes dans les méninges. En a trouvé dans le noyau lenticulaire, dans la protubérance et le bulbe en cas de tabès P. G., assez souvent dans la moelle du tabès et de la P. G. tabès.. Considère que la voie médicamenteuse vasculaire est seule logique.

119. PACHECO E SILVA (A.-C.). — Le spirochète dans les centres nerveux. — *Mémoire de l'Hospice de Jucquery*, an. III-IV, 1926-1927, n°s 3-4, pp. 1-27. — Topographie : dans les méninges, rares. Dans le cerveau : siège électif, le lobe frontal moins souvent, lobe pariétal et temporal, exceptionnellement lobe occipital presque jamais dans la substance blanche, cervelet, 2 fois dans la corticale. Bulbe, moelle, nerf optique dans quelques cas. Localisation : écorce grise 3°, 4° et 5° couches, autour des cellules nerveuses ; parfois dans la microglie. En rapport avec les vaisseaux, dans leur paroi et dans les infiltrats péri-vasculaires, au niveau des éperons vasculaires. Formes atypiques des spirochètes : formes granuleuses, formes détendues à portion rectiligne médiane, en anneau, à bouton latéral ou terminal, en battonnet. Nombreuses microphotographies.

120. PACHECO E SILVA (A.-C.) et CANDIDO DA SILVA (J.). — Présence de tréponèmes dans le nerf optique. — *Mémoires de l'hospice de Jucquery*, ann. III-IV, 1926-1927, n^{os} 3-4, pp. 29-32. — A examiné le nerf optique dans 21 cas dont l'écorce cérébrale contenait des spirochètes. Dans un cas dont il donne l'observation, a trouvé dans la substance nerveuse plusieurs groupes de 10 à 22 spirochètes.
121. PACHECO E SILVA (A.-C.). — Sur les formes granuleuses de spirochètes pâles dans les centres nerveux. — *Mémoires de l'Hospice de Jucquery*, an. VII-VIII, 1930-1931, n^{os} 7-8, pp. 1-3. — La forme granuleuse serait une des phases du cycle du spirochète et une forme de reproduction. Les « corpuscules de Noguchi » ont été vus par Jahnelt. Dans les coupes du cortex frontal imprégnées par la méthode de Jahnelt, a trouvé de nombreuses granulations isolées ou groupées, à côté des spirochètes typiques ou atypiques (rectilignes, fragmentés, en bâtonnets). Ne croit pas à artifices de préparations, puisque se rencontrent surtout au voisinage des vaisseaux et dans leur lumière et autour des cellules nerveuses (3^e, 4^e et 5^e couches surtout). Ont même affinité clinique par les spirochètes et ne se retrouvent pas par d'autres méthodes de coloration ; on les rencontre aussi dans les formes atypiques à évolution lente, classées sous le nom de syphilis cérébrale.
122. PAPASTRATIGAKIS (C.). — Spirochète pâle et P. G. — *Thèse de Lyon, Godard, édit., Lyon, 1916*. — Fait le point de la question en 1916. En fait l'historique et reprend les travaux de Noguchi et de ceux qui les ont confirmés ; les modes de recherches, ponction cérébrale, ultramicroscope, frottis, coupes. Les techniques de coloration à l'argent. Relient en particulier celles de Levaditi par les coupes, de Fontana-Tribondeau pour les frottis, quelques considérations sur la fréquence des spirochètes et sur leur importance ; nécessité d'un terrain spécial en plus de la syphilis. Conserve la notion de syndrome pseudo-paralytique. Quelques recherches personnelles : inoculation négative de liquide céphalo-rachidien au lapin (6 lapins avec le liquide de 3 P. G.). Recherche de spirochète négative dans méninges et liquide céphalo-rachidien. A eu par contre, deux résultats positifs sur 4 dans l'écorce de la région motrice.

123. PERACCHIA (G.-C.). — Localisation des foyers de spirochètes dans le cerveau des P. G. *Bull. Soc. Med. Pavia*, t. XXXVI, 1923, pp. 219-226. — N° non retrouvé.
124. PERACCHIA (G.-C.). — Spirochète pâle dans la démence paralytique, anatomie pathologique, histologie et recherches expérimentales. — *Bull. Soc. Med. Pavia*, 1923, XXXVI, pp. 341-500. — N° non retrouvé.
125. PLAUT. — Syphilis et système nerveux. — *Munch. Med. Woch.*, 1918, p. 1.260. — A trouvé des spirochètes dans la substance grise spécialement des lobes antérieurs du cervelet ; jamais dans substance blanche.
126. RAECKE. — *Arch. f. psychiat.* 1916: t. LVI, pp. 713-724. Résumé des divers travaux faits jusqu'à ce jour.
127. RAECKE. — L'importance de la constatation de spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Arch. f. Psychiat.*, 1917, t. LVII, pp. 593-609. Dans les parois vasculaires les spirochètes ne sont pas diffus mais en petits foyers ; en a vu dans l'espace lymphatique paraissant à peine échappés du vaisseau, n'en a pas vu de façon nette dans la lumière vasculaire. Pas de rapports avec les cellules de l'infiltrat. Parfois, petits amas de cellules d'infiltrat ayant émigré dans le tissu et entourés d'une couronne mince de parasites. Spirochètes dans la substance grise, exceptionnellement dans la substance blanche ; admet la possibilité de passage brusque de spirochètes par les vaisseaux pouvant provoquer un ictus.
128. RAECKE. — Les spirochètes dans le cerveau des déments paralytiques. — *Archiw. f. Psychiat.*, 1917, t. LVIII, pp. 308-323. — Examen de divers travaux antérieurs. A trouvé lui aussi des spirochètes ; en a vu dans les cellules ganglionnaires. Travail accompagné de très nombreuses microphotographies montrant en particulier de nombreuses formes atypiques.
129. RIZZO (C.). — Recherches sur le spirochète dans le cerveau dans la P. G. — *Revista di patol. nerv. e ment.*, t. XXXVII, mai-juin 1931, pp. 797-814. — Bon historique. Technique de Jahnel avec

fixation directe dans la pyridine ; coloration du fond avec vert de méthyle pyronine (Pappenheim) ou bleu de toluidine. Siège : substance grise et rarement substance blanche sous-corticale ; dans le cortex, 2°, 3° et 4° couches, assez souvent 5°, exceptionnellement 1^{re}, rarement méninges. A remarqué dans zone extrêmement riche en spirochètes l'absence presque complète de réaction inflammatoire et inversement zones nettement inflammatoires et inversement zones nettement inflammatoires sans parasites, contrairement à l'avis de Pulcher. Distribution : 3 types ; disséminé le plus fréquent, en foyer, périvasculaire, assez souvent types associés. Le type périvasculaire n'a pas de rapport avec l'existence ou l'absence d'une infiltration périvasculaire. Par rapport aux vaisseaux, n'a jamais vu de spirochètes au-delà de la glia limitans vers le vaisseau ; le parasite est en plein tissu nerveux, jamais dans l'infiltrat périvasculaire. Un type particulier en colonies formées de nombreux essaims voisins. Travail accompagné de 28 belles microphotographies avec interprétation.

130. SCHUSTER JULIUS. — Contribution à l'étude de la P. G. — *Orvosi Hetilap*, 1920, n° 30. — *Neurol. Centralbl.*, 1921, p. 362. — A trouvé très nombreux spirochètes dans P. G. sans ictus, en majorité dans couches corticales profondes. Ne pense pas que l'invasion massive de parasites provoque l'ictus, les modifications des spirochètes de la corticale peuvent être diffuses.
131. SCHUSTER JULIUS. — Spirochètes dans des cas particuliers de P. G. — *Neurol. Centralbl.*, 1923, t. XXXIII, p. 503. — Dans deux cas, spirochètes dans zone et perte de substance blanche. A trouvé énorme quantité spirochètes dans corticale en particulier, autour des vaisseaux ; distribution en essaims.
132. SCHOB (F.). — Sur la présence de nécrose miliaire et d'abcès dans le cortex des paralytiques. — *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. psychiatr.*, t. LXXXV, p. 588, 1925. — A propos d'un cas de P. G. de 47 ans, 3 sortes de foyers : 1) nécrose miliaire avec cellules phagocytaires, 2) petites abcès miliaires (leucocytes), 3) mélange de nécrose et d'abcès. Les foyers de nécrose sont entourés de spirochètes. Dans les abcès spirochètes surtout dans les cellules (débris de parasites).

133. SÉZARY (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 5 nov. 1910, t. LXIX, p. 339. (Voir aussi Microbiologie de la syphilis, 1 vol. 156 pp., 1912, p. 33. Collection *Leauté-Masson*, édit.). — Etude : formes annulaires ou en boucles, formes contractées en granules, parfois enroulées avec point libre central, parfois cet aspect fait suite à un fragment spiralé.
134. SÉZARY (A.). — Les formes atypiques et la forme granuleuse du tréponème pâle. — *C. R. Soc. Biol.*, t. CV, pp. 444-446, 21 nov. 1930. — Critique travail de Levaditi sur même sujet et dit avoir décrit en 1907 (S. M. H. P.) toutes les formes en question : étirées au centre ou aux extrémités, fragmentées, amincies ou rétractées, courbées, rectilignes, contractées ou nodulaires, granuleuses ou ponctuées. Le point nouveau de Levaditi est l'idée que ces formes granuleuses sont des formes de résistance. Intérêt à ce sujet des expériences de Levaditi, Mlle Schoen et Sanchis-Bayarri. A l'origine, avait pensé à des formes de dégénérescence, l'un n'exclut pas l'autre.
135. SHMOOKLER (H.-B.) et RUBENSTONE (A.-I.). — Démonstration de spirochètes pâles dans les tissus par illumination sur champ noir et dans des cas de P. G. — *New-York Med. Journ.*, 1919, t. CX, p. 107. — Numéro non retrouvé.
136. SIOLI (F.). (Bonn). — Démonstration de spirochètes dans la P. G. — *Versammlung des Psychiat. vereins der Rheinprovinz in Bonn*, séance du 21 juin 1913. — Examen de 20 P. G. méthode de Levaditi, 1 cas positif.
137. SIOLI (F.) (Bonn). — Histologie de la P. G. et présence de spirochètes. — *Conf. de Soc. de Thérap. du Bas-Rhin à Bonn*, 12 nov. 1917. — *Neurol. Centralbl.*, 1917, p. 58. — 24 cas de P. G. examinés par méthode de Jahnelt ; 12 cas positifs. Examen de 1^{re} frontale, circonvolutions cérébrales antérieure et postérieure. Pense que des recherches plus systématiques montreraient plus souvent les spirochètes. Formes typiques de parasites et dans un cas formes enroulées. Siège d'élection : partie frontale et corticale dans toutes les couches, 3^e surtout ; dans un cas de P. G. juvénile ; présence dans la couche moléculaire du cervelet ; aucun dans pie-mère. Répartition : 1) tassement

- en essaim localisé ; 2) diffusions par spirochètes isolés ou en petits amas. Rapports : spirochètes dans la paroi des vaisseaux et les infiltrats périvasculaires, parfois tassés autour des cellules ganglionnaires, le plus souvent dans le tissu interstitiel. Apporte microphotographies. Conclut : P. G. = spirochètose ectodermique, s'opposant à la syphilis cérébrale, spirochètose mésodermique.
138. SIOLI (F.). — Le spirochète pâle dans la P. G. — *Arch. f. psychiat.*, 1919, t. LX, pp. 401-464. — 32 cas examinés, 16 positifs, dont il donne les observ. A fait constatation confirmant celles de Jahnel. Pas d'amas diffus près des vaisseaux, pas de formes intracellulaires. Peu de rapports avec les infiltrats. Peu de rapports des éssaims avec les éléments du système nerveux. Bibliographie importante.
139. SIOLI (F.). — Constatation de spirochètes dans la paralysie de Lisauer. — *Neurol. Centralbl.*, 1919, p. 727. — 2 cas : examen très étendu, nombreux spirochètes diffus dans une circonvolution considérablement atrophiée très peu de spirochètes, aspect de processus terminé de lésion cicatricielle.
140. SMYTH (J.-F.). — Relations entre les spirochètes et les lésions. — *Journ. of Mental. Sc.*, t. LXXIV, pp. 687-708 (1928). — *Neurol. Centralbl.*, 1929, t. LII, p. 356 — Insiste sur rapports entre spirochètes et histoire clinique. Pour les spirochètes, méthode de Jahnel ; pour la névroglie Heidenhem ; pour le fond : bleu de méthylène polychrome. Sur 38 cas, 72 % de résultats positifs. Absence de spirochètes dans les formes suraiguës. Dans les formes subaiguës et chroniques (formes avec délires, mégalomanie), très nombreux tréponèmes. Quand confusion, démence : manquaient ou étaient très peu nombreux ; dans les formes suraiguës : voie sanguine ; dans les formes subaiguës, voie lymphatique. Siège électif : territoires cérébral ant. et moyen. Dans zone de la vue, 3 cas positifs seulement. Pense que des facteurs mécaniques doivent expliquer cette répartition (vaisseaux, gaines périvasculaires). Néoformations vasculaires dans tout le cortex, même en l'absence de spirochètes, donc ne sont pas la conséquence de la présence des spirochètes. Pas de parallélisme entre modification dégénérative et pré-

sence de parasites. Les formes dégénératives sont, en règle, les plus jeunes. Croit par contre à rapports entre la glie et les spirochètes. Donc deux processus : 1) modification totale, irritation et destruction dans territoire cérébral antérieur et moyen avec hyperplasie névroglique, dans les couches profondes du cortex ; ceci causé par l'influence locale des spirochètes. 2) processus vasculaire généralisé avec prolifération en rapport avec l'influence prolongée de la syphilis.

141. SPRINGER (G.). — Sur une forme longue de spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Arch. f. psychiat.*, 1920, fasc. 3, t. LXI, pp. 479-491. — Dans 2 cerveaux de P. G. de 25 ans. Par technique de Jahnke : très nombreux spirochètes très longs et très fins : 2 à 3 fois plus longs qu'à l'ordinaire, jusqu'à 26, 30 et 32 spires. Spires pour la plupart aplaties presque sur toute la longueur, épaisseur très diminuée (0,15 μ). Quelques rares formes, à part la longueur anormale, ressemblaient au type habituel. De plus : formes courtes, épaisses, avec petits corps arrondis se colorant comme les tréponèmes d'un diamètre 3 à 4 fois plus fort que celui des spirochètes, formes enroulées, en boutons, avec anneau à 1 ou 2 extrémités. Répartition diffuse, mais aussi des amas. Ce type filiforme était plus net dans les couches superficielles ; de même en amas ; parfois entouraient des cellules gliales, plus rarement des cellules ganglionnaires, quelques amas près des petits vaisseaux. Pense que ces formes ne relèvent pas d'un type spécial, mais des conditions de nutrition, du terrain.
142. STEINER. — Migrations et destruction des spirochètes pâles dans le système nerveux central. — *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. psychiat.*, t. CXXXIV, pp. 556-595, 1931. — Admet migration des spirochètes par voies préformées, espaces lymphatiques, adventice des vaisseaux, mais de plus multiplication sur place dans le tissu gris. Étudie les cellules argentées, les formes en aiguille. Envisage les rapports parasito-cliniques.
143. VERSÉ. — *Ziegler's Beitrage pathol. anat.*, 1913, vol. 56. — Présence de spirochètes intravasculaires.
144. WINCKLER-JUNIUS (E.). — Rapports des spirochètes avec le mi-

croglie dans le cerveau des P. G. — *Zeitschr. f. neurol. u psychiat.*, 1931, t. CXXXIII, pp. 724-739. — Insiste sur importance de la végétation névroglie et surtout microglie. Rodriguez Somoza, de l'institut de Ramon y Cajal, écrit : le nombre d'éléments d'Hortega est vraiment extraordinaire quelle que soit la région corticale examinée et le niveau que l'on considère. Rappelle le rôle phagocytaire de la microglie. Dans ses travaux personnels, a fait technique de Steiner puis méthodes d'Hortega, mais pas très bons résultats, car cette dernière (bromure d'ammonium) nuisait à la conservation de l'imprégnation des spirochètes. Il propose un procédé personnel qui est une modification de celle d'Hortega, et que l'on trouvera au chapitre de bibliographie des techniques. A pu démontrer ainsi la présence de spirochètes dans la microglie ; donne 4 figures montrant des phases différentes de cette phagocytose. Quand les parasites étaient en plein protoplasma, ils paraissaient un peu altérés, plus épais, à spires irrégulières, voire absents. Les cellules microgliales contiennent des débris argentophiles parmi lesquels des aspects que l'auteur interprète comme des restes de spirochètes, en particulier en formes de 8, de 0.

II. — RECHERCHE DU SPIROCHÈTE VIVANT

145. BÉRIEL (L.). — Technique de ponction cérébrale par la fente sphénoïdale. — *S. M. Hôp. de Lyon*, 25 mai 1909. — *Lyon chirurgical*, 1^{er} août 1909. — Donnée dans le texte au chapitre « Méthodes de recherches ».
146. BÉRIEL (L.). — La ponction encéphalique par la fente sphénoïdale. — *Journ. méd. Français*, 1914, p. 55. — Reprend sa technique.
147. BÉRIEL (L.). — La ponction encéphalique et la démonstration des tréponèmes dans le cerveau de la démence paralytique. — *Centralbl. f. neurol.*, 1914, t. XXXIII, pp. 21-24. — Reprend sa communication avec Durand, à *S. M. Hôp. Lyon*, le 11 novembre 1913.
148. BÉRIEL (L.) et DURAND (P.). — Démonstration sur le vivant de la présence du tréponème dans le cerveau des P. G. — *Soc. Méd.*

- Hôp. Lyon, 11 nov. 1913. — *Lyon méd.*, 23 nov. 1913, pp. 862-866. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1913, t. XI, pp. 569-574. — Par procédé personnel de ponction cérébrale par l'orbite et la fente sphénoïdale ont pu, dans le petit fragment de cortex retiré, trouver le tréponème vivant animé de mouvements très vifs, à l'ultra-microscope dans 2 cas sur 3.
149. DUPRÉ (E.) et DEVAUX. — Ponction cérébrale et P. G. — *Journ. Méd. Français*, 15 fév. 1914, pp. 49-55. — Rapportent la technique de Neisser et Pollak pour la ponction cérébrale. Ils l'ont vu appliquer par Forster à Breslau et à Berlin. E. Forster a pu, en juin 1913, obtenir le tréponème vivant qu'il a examiné à l'ultramicroscope ; ces auteurs ont eu l'occasion d'en voir eux-mêmes.
150. FORSTER. — Démonstration de spirochètes dans le cerveau par ponction chez les P. G. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1913, I, p. 1663. — Montre que l'on peut par ponction cérébrale mettre en évidence la présence du spirochète vivant chez les P. G.
151. FORSTER. — Présence de tréponèmes vivants dans le cerveau des P. G. — *Centralbl. f. neurol.*, 1913, p. 928. — Se demande si le spirochète existe dans tous les cerveaux de P. G. Insiste avec Tomaczewski sur l'importance de l'examen à l'ultra après ponction cérébrale, car ce moyen montre le tréponème vivant qui est caractéristique à spires tout à fait typiques. Ont fait une série d'inoculations avec 6 cas dont 3 montraient des spirochètes après ponction cérébrale. Donneront plus tard les résultats.
152. FORSTER. — Le spirochète dans la P. G. — *Arch. f. psychiat.*, t. III, fasc. 2, 1914, p. 738. — Ponction cérébrale de 37 P. G. Spirochètes dans 14 cas, surtout nombreux dans 3. Malgré cela, injection au lapin et au singe sans résultat. Conclut que le spirochète est biologiquement transformé.
153. FORSTER et TOMACZEWSKI. — Présence de spirochètes vivants dans le cerveau des P. G. — *Deutsche Med. Wochenschr.*, 26 juin 1913, n° 26, p. 1237. — Par ponction du lobe frontal (méthode

de Neisser et Pollak) tréponèmes vivants mobiles dans les 2 cas sur 6.

154. FORSTER et TOMACZEWSKI. — Recherches sur les spirochètes du cerveau des P. G. — *Deutsche Med. Wochenschr.*, 2 avril 1914, n° 14, p. 694. — Ponction cérébrale de 61 P. G. 27 résultats positifs dont 11 avec spirochètes très nombreux, 16 au contraire très rares ; soit 44 % de résultats positifs, malgré cela les inoculations sont toujours négatives.
155. GEBER et BENEDECK. — Présence de spirochètes vivants dans la P. G. — *Wien. Klin. Wochenschr.* 1913, n° 40, *Centralbl. f. Neurol.* 1914, p. 86. — Dans un cas de P. G. à évolution rapide, dans substance cérébrale au niveau du gyrus centralis antérieur, présence de spirochètes vivants à mouvements lents. Essai d'inoculation négatif.
156. NEISSER et POLLAK. — Technique de ponction cérébrale. XI^e Congrès allemand de médecine, 1904. — Donnée dans le texte au chapitre « méthodes de recherches ».
157. VALENTE PULIDO. — Sur l'étiologie et la pathogénie de la P. G. — *Archivos de Instituto Bacteriologico Camara Pestana Lisboa*, T. V. f. I p. 63, 1918. — 40 examens par méthode Neisser et Pollak et ultra-microscope 70 % de résultats positifs (avec présence de spirochètes).
158. WILE UDO. — Démonstration du spirochète pâle dans la substance cérébrale des P. G. vivants. — *Journ. of Amer. Méd. Assoc. Chicago*, vol. LXI, n° 11, p. 866, 13 sept, 1913. — Expose la technique de Forster et Tomaczewski aux recherches desquels il a assisté.

III. — RECHERCHES DES SPIROCHETES APRÈS L'IMPALUDATION

159. BERNARDI (R.). — Malaria-thérapie, localisation cérébrale consécutive des tréponèmes. — *Rassegna di studi Psichiat.*, t. 21, p. 297-311, mars-avril 1932. ~~num.~~ N° non retrouvé.

160. FORSTER. — Spirochètes dans le cerveau des P. G. malariés. — *N. Centralbl.*, 1926, t. 42, p. 845. — Chez 3 P. G. malariés, ponction cérébrale, spirochètes dans 2 cas dont un très nombreux impaludé en 1922, et 2 fois à nouveau. Dans le 3^e cas après malaria, disparition des spirochètes qui étaient présents et typiques auparavant.
161. FORSTER. — Persistance de spirochètes chez des P. G. traités par malarithérapie. — *Munch. med. Woch.*, t. 72, n^o 51, 18 déc. 1925. — Analogue au précédent.
162. GERSTMANN. — Existence de spirochètes chez les P. G. traités par malaria-thérapie. — *Munch med. Woch.*, t. 73, n^o 11, 12 mars 1926. — Reprend la publication de Forster, interprète différemment la présence de spirochètes dans 2 cas sur 3 de P. G. traités par malaria. Cette présence ne signifie pas l'inefficacité du traitement ; par contre il note l'intérêt de l'absence de spirochètes dans la substance cérébrale 6 jours après un accès.
163. HATTORI (B.). — Recherche des spirochètes dans le cerveau des P. G. — *Fukuoka acta Medica*, janv. 1928, t. 21, n^o 1, p. 8. — A trouvé 5 fois sur 11 des spirochètes dans le cerveau de P. G. non traités ; chez P. G. malariés 2 fois seulement sur 13. Dans 2 cas, les spirochètes étaient rares et dégénérés.
164. KOPELOFF, NICHOLAS et NAHAN-BLACKMAN. — Spirochètes dans le cerveau des P. G. traités par malaria. — *Amer. Journ. Psychiat.*, t. 13, p. 21-31, 1933. — 39 cas examinés, 6 cas positifs avec méthode Jahnke dans les 6 cas, aspect de dégénérescence. 3 de ces cas étaient morts 6 semaines après l'imprégnation ; par contre, chez 10 paralytiques non malariés, spirochètes dans 8 cas ; un cerveau normal pas de spirochètes.
165. LAIGNEL-LAVASTINE et SÉBASTIEN CONSTANTINESCU. — Histopathologie et bactériologie de 2 cerveaux de P. G. impaludés. — *Soc. Neurol.*, 22 mai 1930, R. N., 1930, p. 1196. — Dans l'un des cas pas de spirochètes, dans l'autre, débris de spirochètes et granulations rappelant la fragmentation de leurs corps.
166. PACHECO E SILVA et LÉOPOLDINO PASSOS. — La malarithérapie

dans la P. G. — *Memorias Hospital* de Jucquery, ann. 3-4, p. 203. — Dans un cas, l'auteur n'a pas trouvé de spirochète après malaria ; dans un autre cas type dégénéré, contenait granulations formes en comètes.

167. SIERRA (Adolfo). — Présence de tréponème pâle dans l'écorce cérébrale de P. G. malarié. — *Archiv. argentinos de Neurologia*, vol. I, n° 3, pp. 183-203, oct. 1927 (30 fig.). — L'auteur a vu des tréponèmes dans l'écorce de P. G. malariés ; ces spirochètes ne diffèrent en rien de ce qu'on trouve dans le cortex des P. G. non malariés.
168. SIERRA (Adolfo). — Présence de tréponèmes dans la couche corticale des paralytiques malariés. — *Bull. del Inst. Clin. Quirring Univ. Buenos-Ayres*, ann. 3, n° 21-25, pp. 670-692, 1927, *N. Centralbl.* 1928, t. 49, p. 490. — Exprime des doutes sur la valeur de la malariathérapie ; se base sur l'étude de 6 cas avec présence de spirochètes.
169. SPAGNOLI (B.). — Recherche de spirochètes dans le cerveau des P. G. traités par malaria. — *Clin. B. Malatt. Nerv. ment. univ. Parma. Atenéo Parma* 2, pp. 493-498, 1930. *N. Centralbl.*, 1930, p. 490, t. 57. — A examiné 2 cas de P. G. malariés. 1^{er} cas pas d'amélioration après quelques semaines, ictus, mort, présence de spirochètes dans le cortex frontal. 2^e cas, mort par collapsus après 6 accès de fièvre ; pas de spirochète.

IV. — ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

170. BROSIUS. — Sur les conséquences actuelles d'une endémie syphilitique datant de 12 ans. — Congrès de Baden-Baden, 1903. — *Arch. f. Psych.* 1903, t. 37, fasc. II, p. 639. — En mars 1891, 7 souffleurs de verre sont infectés par un camarade et font un chancre de la lèvre. Actuellement 2 d'entre eux ont une P. G. (38 et 40 ans) ; 2 ont un tabès (l'un est le père d'un P. G.) ; 3 sont bien portants.
171. GIARLA (T.). — Nouvelles recherches sur le cycle de développement

du spirochète pâle et ses rapports avec celui de la métasyphilis.
— *Il Policlinico Sez. Prat.*, f. 12, 1927. — N° non retrouvé.

172. DUNLAP (C.-B.) — Etudes récentes sur la P. G. — *Arch. Neurol. Psych.* 1922, vol. 8, n° 6, pp. 589-607. — *Neurol Centralbl.* 1923, t. 32, p. 1116. — Envisage divers travaux sur la question, approuve la méthode de Jahnke, accepte la doctrine du type récidivant d'Erlich, mais ne croit pas à l'hypothèse d'une race neurotrope.
173. FERRANINI. — Les connaissances actuelles sur la biologie de l'infection syphilitique et leur application — La pathogénèse de la P. G. — *Rassegna D. studi Psych.*, juillet 1922 — Envisage les diverses conceptions pathogénétiques de la P. G. L'auteur pense que la P. G. n'est qu'une spirochètose cérébrale, monorécidive de la période secondaire tardive.
174. HOCHE (A.). — Valeur de la découverte du spirochète cérébral. Réunion de Baden-Baden. *Centralbl. f. neurol.*, mai 1913, p. 793. — Pas de spirochète dans pie-mère ni vaisseaux. Fait remarquer l'irrégularité de la distribution dans l'écorce ; ne pense pas à la réalité d'une affection systématisée ; pense que la découverte du spirochète est un fait d'intérêt secondaire. Le processus de dégénérescence de la P. G. est bien en rapport avec les spirochètes, par un processus toxique général cependant et pas par présence même des parasites.
175. HOCHE (A.). — Sur l'importance de la découverte du spirochète dans la P. G. — *Med. Klin, Berl.*, 1913, pp. 1065-1067. — Expose sensiblement les mêmes faits qu'à Baden-Baden.
176. LAIGNEL-LAVASTINE. — Soc. de Psychiat. 13 mars 1913. — Lit une statistique de M.-J. Charpentier sur « A propos de la P. G. conjugale » sur 5.385 P. G. : 1 %. Très rare.
177. MAC DONAGH. — Le leucocytozoon syphilis de la P. G. — *C. R. Soc. Med. Londres*, section de Psychiatrie, 27 janv. 1914, n° 4, p. 32, vol. 7. — Les spores de l'agent pathogène seraient plus faciles à imprégner à l'argent que le spirochète à sa phase spirillée ; la pyronine et le vert de méthyle colorent toujours le

micro organisme en phases autres que le spirochète. On le trouve dans la pie-mère, dans les parois des vaisseaux qui s'enfoncent dans l'écorce ; il semble que les spores ne peuvent se développer que dans les cellules conjonctives comme celles des vaisseaux piemériens. L'infection de la substance nerveuse n'est que secondaire, et d'origine piemérienne.

178. MANNINI (César). — Sur l'étiologie de la P. G. *Cervello*, t. I., n° 5, p. 344, sept. oct. 1922. — N° non retrouvé.
179. MARCHAND. — Considérations pathogéniques sur la P. G. — P. M. 1921, n° 70, 31 août, p. 695. — Envisage les hypothèses données pour expliquer l'insuccès de la thérapeutique dans la P. G. ; se demande si il faut attribuer la P. G. au tréponème. Statistiques : sur coupes et frottis, tréponèmes dans 97 % des cas, avec l'ultramicroscope 62 %. Personnellement dans un des cas sur 12 on a trouvé tréponème dans les méninges. Quant au B. W. il n'est ni absolu ni spécifique, Propose l'hypothèse d'un autre germe infectieux, cause réelle et directe, et qui viendrait plus spécialement sur un terrain syphilitique. Donne diverses circonstances d'associations microbiennes semblables bien connues.
180. MARCHAND. — Le tréponème est-il l'agent causal de la P. G. ? *Soc. Medico Psychol.*, Paris 1921, 22 février. *Annal. Medico Psychol.*, n° 3, mars 1921, pp. 251-261. — Se demande si le tréponème est bien l'agent de la P. G. et si son inconstance dans les lésions cérébrales ne doit pas le faire considérer comme un germe associé. la P. G. étant due à un agent infectieux, virus filtrant préparé par une atteinte antérieure, syphilis en particulier.
181. MOREVIA (Rio de Janeiro). — Dix-septième Congrès de Sciences médicales de Londrès, 6-12 août 1913. — Voir P. M. 20 sept. 1913, p. 790. — D'après ces statistiques, pas de rapport avec climat chaud, mais avec civilisation ; aucune immunité et technique avant la P. G., par contre importance des conditions du milieu social.
182. NICOLAS et GATE. — La réaction de Wassermann. — *Ann. de Dermatol.* 1920 ; voir également article de Nicolas dans la collec-

tion Vidal. vol. 4 « Syphilis ». — Etude complète de la question et de la valeur réelle de la réaction.

183. SANGUINETTI. — Influence de la variété des tréponèmes sur le cours clinique de la P. G. progressive. — *Quaterni Di Psych. Genova* 1921, t. 8, pp. 41-40. — Tend à envisager 2 sortes de P. G., l'une en rapport avec un virus à forme particulière neurotrope, donnant un polio P. G. à symptômes essentiellement psychiques, l'autre un germe dermatrope donnant une artério-P.G. se manifestant surtout par des signes organiques.
184. SEZARY (A.). — La syphilis nerveuse. *Masson et Cie*, 1921. — Etude d'ensemble sur la syphilis nerveuse. Consacre une importante partie à la P. G., la considère comme une encéphalite syphilitique parenchymateuse, qu'il oppose en tous points aux lésions artérielles ou méningées. Dans la P. G. les lésions méningées ne sont que le témoin de l'encéphalite. Discute sa pathogénie et l'explique par les propriétés particulières du tissu nerveux. Tout se passe comme si dans un organisme immunisé, le cerveau ne l'était pas, celui-ci pourtant aurait une immunité naturelle relative qui expliquerait l'apparition tardive de la malaria. Le tissu nerveux a pour particularité son pouvoir réducteur, alors que tous les viscères ont un pouvoir oxydant. Par ailleurs, réfute un à un tous les arguments en faveur du neurotropisme du virus, en fait une critique serrée et conclut avec Levaditi à la modification biologique certaine des spirochètes des P. G., mais non à son neurotropisme. Rappelle les travaux de Sicard qui partageait son opinion. On trouve dans ce travail une mise au point de la question; les travaux de l'auteur à ce sujet, et de nombreuses idées originales.
185. SPATZ. — Sur la pathologie et la pathogénie de la syphilis cérébrale et de la P. G. — *Zeitschr f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, vol. 101, p. 644, 1926. — Au cours d'un long article, déclare que l'on peut dire actuellement que dans la P. G. il y a envahissement du cerveau à partir des vaisseaux.

V. PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

186. ARTZ et KERL. — La spirochétose spontanée du lapin. — *Wiener ges. fur. Aertze*, avril 1914 ; *Wiener Klin. Woch.*, 1914, n° 29 ; *Dermat. Zeitschr.*, 1920, n° 2 ; *Dermat. Woch.*, 1920, t. 71, p. 1.047. — Ont signalé les premiers le spirochète cuniculi des lapins.

187. BERGER (H.). — Recherche expérimentale sur le spirochète des P. G. — *Munch med. Woch.*, 1913, t. LX, pp. 1921-1923. — A inoculé la substance cérébrale de 20 P. G. après ponction, dans le testicule de 20 lapins, après 4 mois, 23 cas positifs avec lésions contenant des spirochètes.

188. BESSEMANS (A.) et DE POTTER (F.). — Essais d'isolement in vivo du virus de la P. G. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 105, pp. 212-214, 24 oct. 1930. — a) Inoculation du sang (10 à 20 cc.) et du liquide céphalo-rachidien (10 à 15 cc.), de 12 P. G. à 24 lapins (testicules et sac scrotaux), rien sauf quelques petits nodules cicatriciels sans tréponèmes) à partir du 4^e mois B. W. toujours négatif ; au 7^e mois essai d'immunisation locale par greffe intratesticulaire de produits syphilitiques, obtiennent nodules syphilitiques typiques dans les délais habituels ; b) inoculation avec substance cérébrale et périoste prélevés sitôt après le décès et sur le vivant ; 4 lapins, 4 rats, 3 souris, 2 cobayes, 5 lapins tout jeunes ; rien après transfert d'organes divers.

189. FORSTER. — Sur le spirochète trouvé dans la P. G. — *Centralbl. f. neurol.*, 1913, p. 1.523. — Après ponction, inoculation de substance cérébrale de 39 P. G. (14 cas avec spirochètes, 3 où ils étaient très nombreux) à 39 lapins et 5 singes ; après 4 mois, rien. Conclut que le spirochète de la P. G. est modifié biologiquement.

190. FORSTER. — Virulence du spirochète de la P. G. — *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. psychiat.*, t. 133, pp. 322-324, 1931. — Le spirochète des P. G. a perdu sa virulence pour les animaux. Rap-pelle des inoculations négatives en 1913-1914 sur le lapin. Sur le singe, 13 inoculations négatives. En 1928, inoculation de substance cérébrale de 59 P. G. (après ponction), aucun résul-

tat ; essai négatif de passage sur souris ; essai négatif de transfert d'organe.

191. GRAVES (W.-W.). — Les lapins peuvent-ils être infectés de syphilis en partant du sang de P. G. Observation de reconnaissance du virus dans les dernières périodes de la maladie. *Journ. of am. Assoc.*, vol. LXI, pp. 1.504-1.509, 25 oct. 1913. — A eu 2 cas positifs d'inoculation de sang de P. G.
192. GRAVES. — Inoculation du sang de P. G. — *Interstaté Med. journ.*, 1913, t. XX, n° 6 ; *Journ. of Amer. nerv. Assoc.*, 1913, n° 17. — 4 cas de P. G., 1 cas de tabès ; inoculation de 2 cc. de sang dans le testicule de lapin, après 40 à 66 jours symptômes types de syphilis avec tréponèmes.
193. JACOBSTHAL. — Etudes sur le paralues cuniculi. — *Dermatol. Woch.*, 71, N° 33, 1920.
194. JAHNEL (P.). — Le problème de la P. G. — *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. psychiat.*, t. 76, pp. 166-167, 1922. — 7 mois après inoculation de substance cérébrale P. G. au lapin, a obtenu un nodule sous la peau contenant des spirochètes (dans le scrotum la petite tumeur constitué ne contenait pas de spirochètes) ; 2 mois plus tard, mort ; pas de spirochètes dans le système nerveux. Ne croit pas à spirochètose spontanée du lapin.
195. KANNER WALTER FERRY. — La virulence du tréponème de la P. G. — *Thèse de Paris*, 1931. — Exprime les idées de Levaditi sur les caractères biologiques du spirochète de la P. G. Insiste également sur un véritable cycle du tréponème.
196. KLARENBERG. — Etude sur le spirochète cuniculi. — *Ann. d'Institut Pasteur*, 1921, t. 35, n° 5, p. 326. — Rappel des travaux antérieurs. Recherches personnelles ; le spirochète cuniculi ressemble beaucoup au spirochète pâle par son aspect, sa durée d'incubation.
197. KRAFFT-EBING. — Etiologie de la P. G. — *Congrès de Moscou*, 1897 ; *Centralbl. f. neurol.*, 1897, p. 87. — Conclut à l'immunité des P. G. à la syphilis.

198. LANDSTEINER et POETZEL. — Première inoculation de substance cérébrale de P. G. au singe. — *Centralbl. f. Bakteriolog.*, 1908, t. XLI, p. 791 — Fragment de substance cérébrale de P. G. à évolution rapide recueilli sur cadavre frais et inoculé au singe : pas de résultat.
199. LEVADITI, MARIE (A.) et LÉPINE (P.). — Résultats des inoculations aux lapins de fragments d'encéphale prélevés par ponction à des P. G. — *C. R. Soc. biol.*, t. 103, pp. 467-469, 21 fév. 1930. — 6 P. G. typiques, inoculation à 19 lapins mâles et 2 macaques ; rien.
200. LEVADITI, SCHOEN, VAISSMANN. — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif ? — *C. R. Soc. Biol.*, t. 110, pp. 370-373, 1932. — Ont obtenu des lésions syphilitiques en greffant des ganglions de souris syphilitiques dans lesquels on ne retrouvait pas de spirochètes.
201. LEVADITI, DANULESCO, MARIE. — Le tréponème dans le sang de P. G. — *C. R. Acad. des Sciences*, 10 nov. 1913, t. CLXVII, pp. 864-866. — Inoculation positive de sang défibriné de P. G. au lapin après 127 jours : lésion papillaire avec spirochètes très mobiles à l'ultra.
202. LEVADITI et MARIE. — Le tréponème de la P. G. — *C. R. Acad. des Sciences*, 2 juin 1914, t. CLVIII, pp. 1595-1599. — Concluent à variété neurotrope du tréponème pâle ; l'inefficacité du traitement tient à la difficulté de l'atteindre dans le tissu nerveux.
203. LEVADITI et MARIE. — Etude sur le tréponème de la P. G. — Etude comparée des virus neurotropes dont il donne les caractéristiques (longue incubation, lésions d'aspect différent, pas pathogène, par inoculation cutanée à l'homme, absence d'immunité croisée, et du tréponème dermatrope. Rôle possible associé de terrain.
204. LEVADITI et MARIE. — Pluralité des virus syphilitiques. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, t. XXXVII, pp. 189-224. — Cherchent à démontrer que le tréponème pâle est un germe à multiples va-

riétés. Apportent une contribution à l'étude du spirochète cuniculi. Il donne une maladie locale au lapin. Il n'est pas virulent pour l'homme. Le spirochète des P. G. n'est pas inoculable à l'homme ni au singe. Le spirochète cuniculi et celui de la P. G. sont très voisins. Cependant, les auteurs croient que toutes ces déductions concernant le tréponème neurotrope restent vraies.

205. MARIE (A.) et LEVADITI. — Le tréponème de la P. G. — *Soc. Clin. de méd. mentale*, 15 juin 1914. — Présentent des figures montrant la différence entre les lésions provoquées par le spirochète des P. G. et celle du tréponème pâle dermatrope. Entre les deux spirochètes, différences biologiques importantes. Concluent : Le spirochète de la P. G. est une forme neurotrope de tréponème pâle.
206. MARIE (A.) et LEVADITI. — La P. G. est due à un tréponème distinct de celui de la syphilis banale. — *Soc. de Méd. de Paris*, 12 déc. 1919. — Comparent les accidents provoqués par le spirochète des P. G. et le tréponème pâle. Conclusion : syphilis neurotrope différente des syphilis dermatropes.
207. MARIE (A.), LEVADITI et BANU. — Nombreux essais de transmission de la P. G. au lapin. — *Ac. des Sciences*, 27 oct. 1919. — Reprennent l'opposition entre germes neurotropes et dermatropes. Obtiennent 3 souches tréponèmes neurotr.
208. MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANU. — Transmission expérimentale du tréponème de la P. G. (virus neurotrope) par contact sexuel. — *C. R. Acad. des Sciences*, 1920, t. CLXX, pp. 1.021-1.023. — Transmission possible par contact sexuel, incubation 22 à 30 jours.
209. MARINESCO (G.). — Nature et traitement de la P. G. — *Congrès de Neurol. et Psychiat.* Berne, 7-12 sept. 1914 ; *Centralbl. f. neurol.*, 1914, p. 1.234. — Rappel de différents travaux. A obtenu avec Minéa un chancre du scrotum chez le lapin par injection de liquide céphalo-rachidien d'une P. G. juvénile par hérédo-syphilis ; avait vu des spirochètes mobiles dans le fragment inoculé. Dans le cortex des P. G. les spirochètes siègent

dans les couches profondes, jamais dans pie-mère ; exceptionnellement dans la substance blanche. Prolifération névroglique diffuse.

210. NICHOLS (H.-J.). — Une race de spirochète pâle isolée dans le système nerveux. — *Journ. of exper. med.*, vol. XIX, N° 4, mars 1914. — Caractères particuliers : formes épaisses, production de lésions ulcéreuses bien limitées de localisation spéciale, courte période d'incubation, tend à généraliser à la peau et dans l'œil après inoculation au scrotum.
211. NICHOLS (H.-J.) et HOUGH (W.-H.). — Résultat positif d'inoculation au lapin de substance cérébrale de P. G. — *Journ. Am. Med. assoc.*, 12 juillet 1913, t. XI, N° 2, p. 120. — A obtenu lésion de testicule et de l'œil mais pas de tréponème dans les lésions inflammatoires obtenues.
212. NICOLAU (S.) et GUIRAUD (P.). — Essais de transmission de la syphilis au lapin, à l'aide d'inoculation de substance cérébrale provenant d'un cas de P. G. — *C. R. Soc. Biol.*, t. 104, pp. 963-964, 11 juillet 1930. — 8 cas typiques inoculés par voie sous dure-mérienne intratesticulaire ou sous-scrotale, après 2 mois rien. Avec 3 autres cas inoculés au lapin, après 2 mois 1/2, sacrifice, prélèvement de ganglions, nouvelle inoculation, aucun résultat.
213. NOGUCHI. — Transmission du tréponème pâle du cerveau de P. G. au lapin. — *Journ. of Am. Med. ass.*, 12 juillet 1913, t. LXI, n° 2, p. 5. — A pu obtenir des lésions syphilitiques typiques par inoculation de substance cérébrale d'un P. G. dans les testicules de 2 lapins. Un seul cerveau sur 6 donne des résultats.
214. PLAUT et MÜLZER. — *Munch. med. Woch.*, 1922, n° 14, p. 496. Echec d'inoculation de substance cérébrale de P. G. au lapin.
215. PLAUT (F.). — Le spirochète du cerveau des P. G. n'est pas pathogène pour les lapins et les souris. — *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. psychiat.*, t. 127, pp. 709-729, 1930 ; *Neurol. Centralbl.*, 1930-1931, t. 59, p. 72. — La virulence du spirochète isolé du cerveau des P. G. est très atténuée.

216. SCHERESCHEWSKY. — Etudes sur le spirochète cuniculi. — *Berl. Klin. Woch.*, 1920, n° 48, p. 1.142.
217. VOLK et PAPPENHEIM. — Inoculations à partir du liquide céphalo-rachidien de P. G. — *Wien. Klin. Woch.*, t. 26, pp. 1.824, 1913. — Inoculations positives au lapin.
218. WILLE UDO (J.) et de KRNIFF (P.-H.). — Culture expérimentale de spirochète pâle provenant de cerveau de P. G. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1916, t. LXVI, p. 646. — A pu transmettre le spirochète des P. G. au lapin et le conserver en cultures transplantées à 3 reprises. Après 4 mois conserve mobilité comme au premier jour.
219. WILE UDO. — Les spirochètes dans le liquide céphalo rachidien dans le tabès, la P. G. et la syphilis cérébrospinale. — *Amer. Journ. of syphilis*, N° 1, 1917, janvier. — Injection dans les testicules de lapins, de liquide céphalo- rachidien de tabès et P. G. Après 4 jours à 2 semaines au plus, présence de spirochètes dans 62,5 % des cas. L'examen du liquide C. R. avait montré de l'hyperalbuminose de la lymphocytose, un B. W. + mais pas de tréponèmes à l'ultra-microscope. Pas de spirochètes chez les lapins avant l'injection.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	15
MÉTHODES DE RECHERCHES	25
<i>Méthodes de prélèvements</i>	25
<i>Méthodes d'examens de laboratoire</i>	27
Techniques sur frottis	28
Techniques sur blocs	30
Techniques sur coupes	38
ÉTUDE D'ENSEMBLE	53
<i>Morphologie</i>	53
<i>Topographie</i>	64
I. Distribution générale	64
II. Siège dans les diverses parties du système nerveux	67
III. Rapports avec les éléments constitutifs du sys- tème nerveux	76
IV. Rapports avec les lésions histologiques	82
ÉTUDE CRITIQUE	87
OBSERVATIONS	111
CONCLUSIONS	129
BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE	131
I. <i>Historique</i>	131
II. <i>Techniques</i>	133
III. <i>Recherches des spirochètes</i>	136

1) Etude d'ensemble	136
2) Recherche du spirochète vivant	164
3) Recherche du spirochète après impaludation ..	166
IV. <i>Etiologie et Pathogénie</i>	168
V. <i>Pathologie expérimentale</i>	172

